

COVER PAGE CREATED BY RODNEY PATENTS – TO AVOID HAVING THIS PAGE CREATED IN THE FUTURE UNCHECK THE 'CREATE A COVER PAGE' AT THE DATA ENTRY PAGE

**DE10229438**

## **Synthetische Tetraether und Synthesestrategien dafür**

Patent number: DE10229438

Publication date: 2004-01-15

Inventor: KUEHL CHRISTINE (DE); LITTGER RALF (DE)

Applicant: BERNINA BIOSYSTEMS GMBH (DE)

Classification:

– international: C07C43/178; C07C43/13; C07C41/00; C07B41/04; C07B49/00; C07C19/075; C07F7/08

– european:

Application number: DE20021029438 20020701

Priority number(s): DE20021029438 20020701

Abstract not available for DE10229438



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) DE 102 29 438 A1 2004.01.15

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 29 438.0

(22) Anmeldetag: 01.07.2002

(43) Offenlegungstag: 15.01.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07C 43/178

C07C 43/13, C07C 41/00, C07B 41/04,  
C07B 49/00, C07C 19/075, C07F 7/08

(71) Anmelder:

Bernina Biosystems GmbH, 82152 Planegg, DE

(72) Erfinder:

Kühl, Christine, Dr., 82131 Gauting, DE; Littger,  
Ralf, Dr., 82131 Gauting, DE

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &  
Schwanhäusser, 80538 München

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Synthetische Tetraether und Synthesestrategien dafür**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt neuartige synthetische Tetraether und ein neues Herstellungsverfahren für diese Substanzen zur Verfügung. Die erfindungsgemäßen Teetraether zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch das vorgestellte Syntheseverfahren einfach und gezielt modifiziert werden können, was die Synthese von gewünschten Modellsubstanzen ermöglicht. Das Synthesekonzept sichert dabei eine hohe Variabilität bei gleichzeitiger Einfachheit der Herstellung.

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft synthetische Tetraether, Herstellungsverfahren dafür und Zwischenprodukte, nützlich für die Synthese der Tetraether.

[0002] In der wissenschaftlichen Forschung besteht ein großer Bedarf an Verfahren zur Transfektion von Zellen in Zellkultur und von multizellulären Organismen mit Nukleinsäuren. Die herkömmlichen Verfahren wie Elektroporation, DEAE- und "Calciumphosphat"-unterstützte Transfektion, Mikroinjektion oder ballistische Methoden haben den Nachteil, daß sie oft nur geringe Transfektionseffizienzen erreichen, die Zellüberlebensraten sehr gering sind und/oder, daß sie nicht an Mehrzellern durchführbar sind. Virale und retrovirale Transfektionssysteme sind zwar effizienter, bergen aber eigene Risiken, wie z.B. eine erhöhte Immunantwort oder eine unkontrollierte Integration in das Zielgenom. Die Transfektion von nicht-viralen Nukleinsäuren mit Hilfe von Liposomen, auch Lipofektion genannt, stellt daher eine erfolgreiche und bereits häufig angewandte Alternative zu den oben beschriebenen Verfahren dar.

[0003] Liposomen sind künstlich hergestellte uni- oder multilamellare Lipidvesikel, die einen wäßrigen Innenraum umschließen. Eventuell im wäßrigen Innenraum des Liposoms enthaltene Verbindungen sind weitgehend gegen proteolytische oder nukleolytische Angriffe geschützt. Die Lipidvesikel sind im allgemeinen biologischen Membranen ähnlich und werden daher nach Anlagerung an dieselben oftmals leicht in die Membranstruktur integriert. Bei dieser Membranfusion wird der Inhalt des Liposomeninnenraums in das von der biologischen Membran umschlossene Lumen entladen. Alternativ werden die Liposomen nach endocytotischer Aufnahme in den Lysosomen der Zellen abgebaut. Der dort freigesetzte Inhalt des Liposomeninnenraumes kann dann von dort in das Cytosol der Zelle übertreten.

[0004] Liposomen können daher als Transportvehikel benutzt werden. Neben der bereits erwähnten Verwendung als Lipofektionsmittel, d. h. als Transportvehikel für Nukleinsäuren, werden Liposomen vielfach als Transportvehikel für Therapeutika eingesetzt. Für diese unter dem Stichwort „drug delivery“ bekannt gewordene Funktion werden hydrophile Therapeutika, z. B. „small molecules“, Peptide oder Proteine im wässrigen Innenraum des Liposoms verpackt und/oder hydrophobe Verbindungen in die hydrophobe Matrix, d. h. die Lipidschicht der Liposomen eingebaut. So stellt z.B. die Kosmetikindustrie Liposomen-haltige Hautcremes her, die Wirkstoffe in die Epidermis und tiefer gelegene Zellschichten transportieren. Eine zielgerichtete Abgabe der von den Liposomen transportierten Wirkstoffe an bestimmte Zellen oder ihrer Anreicherung in der Nähe solcher Zielzellen kann in diesem Zusammenhang beispielsweise durch an die Außenmembran der Liposomen gekoppelte Antikörper für bestimmte Zelloberflächenstrukturen oder andere „Targeting“-Einheiten erreicht werden.

[0005] Zur Herstellung von Liposomen werden hauptsächlich natürliche Lecithine aus Sojabohnen oder Eigelb bzw. definierte natürliche oder künstliche Phospholipide, wie Cardiolipin, Sphingomyelin, Lysolecithin und andere verwendet. Durch Variation der polaren Kopfgruppen (Cholin, Ethanolamin, Serin, Glycerin, Inositol), der Länge und der Sättigungsgrade der Kohlenwasserstoffketten werden Größe, Stabilität und Fähigkeit zur Aufnahme und Freisetzung der assoziierten Moleküle beeinflußt.

[0006] Einer der wesentlichen Nachteile der heute üblichen Liposomen ist ihre geringe Stabilität. Aus normalen Doppelschicht-bildenden Phospholipiden gebildete Liposomen sind auch im gekühlten Zustand nur kurze Zeit haltbar. Ihre Lagerstabilität läßt sich zwar z.B. durch Einbeziehen von Phosphatidsäure o.  $\alpha$ -Tocopherol erhöhen, jedoch ist die somit verbesserte Stabilität für viele Zwecke immer noch unzureichend. Außerdem sind herkömmliche Liposomen nicht säurestabil und daher weder für den Transport pharmazeutischer Wirkstoffe geeignet, die nach oraler Verabreichung den Magen passieren, noch für die Liposomenunterstützte DNA-Transfektion unter leicht sauren pH-Bedingungen.

[0007] Für wissenschaftliche und medizinische Lipofektionen in Säugerzellen werden Liposomenbildende Lipidmischungen, z.B. Lipofectamin®, Lipofectin® oder DOTAP®, häufig benutzt. Neben den bereits erwähnten Nachteilen ist mit ihrer Anwendung die Notwendigkeit verbunden, eine Vielzahl von Parametern (z.B. Zelldichte, Nukleinsäuremenge, Anteil der zugesetzten Lipide, Volumen des Liposomenansatzes etc.) genau zu bestimmen, weil es nur ein sehr enges Parameteroptimum gibt, bei dem ausreichende Transfektionseffizienzen erreicht werden können. Dadurch werden Transfektionen unter Verwendung kommerzieller Lipofektionsreagenzien sehr aufwendig und kostenintensiv. Des Weiteren sind bei den oben genannten Produkten große Variationen zwischen den einzelnen Chargen zu beobachten, was sie in der Praxis wenig verlässlich macht.

**Stand der Technik**

[0008] Die WO-A-97/31927 (DE-A-19607722) beschreibt ein Tetraetherlipidderivat, das eine Seitenkette mit einem modifizierten oder unmodifizierten Guloserest oder einem Oxidationsprodukt einer solchen Gulose umfasst, sowie dieses Tetraetherlipidderivat enthaltende Liposomen, die sich durch eine verbesserte Beständigkeit gegenüber Säuren und durch eine verbesserte Lagerstabilität auszeichnen.

[0009] Das US-Patent 5098588 beschreibt die Herstellung von Tetraetherlipidderivaten mit polaren Seitenketten und deren Verwendung als Grenzflächenschmiermittel.

[0010] Die WO-A-99/10337 (DE-A-19736592) beschreibt Tetraetherlipidderivate mit Seiten-ketten, die entweder per se durch Ausbildung quaternärer Ammoniumsalze oder unter physiologischen Bedingungen positiv geladen sind. Solcherart derivatisierte Lipide sind geeignet, mit negativ geladenen Molekülen, beispielsweise Nukleinsäuremolekülen, in Kontakt zu treten und sie z.B. in Liposomen einzuschließen.

[0011] J.Org.Chem. (1998), 63(8), 2689–2698 beschreibt die Totalsynthese von speziellen 72-gliedrigen makrozyklischen Tetraetherlipiden durch die Kombination der funktionalen halben Dietherverbindungen.

[0012] Die Nachteile des Standes der Technik liegen darin, dass entweder in komplexen und aufwendigen Verfahren die gewünschten Tetraether aus natürlichen Quellen gewonnen werden müssen oder aber die synthetischen Tetraether durch aufwendige Syntheseverfahren hergestellt werden müssen. Dies ist insbesondere dann nachteilhaft, wenn es gewünscht ist durch einfach zu erhaltene Modellsubstanzen Untersuchungen durchzuführen, die voraussetzen, dass größere Mengen an Tetraethern einfach synthetisierbar sind, wobei insbesondere auch das Herstellungsverfahren eine gezielte und einfache Variation von Substitutionsmustern, Kettenlängen und sterischen Konfigurationen erlaubt.

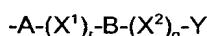
### Aufgabenstellung

[0013] Es ist also die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die oben genannten Nachteile des Standes der Technik zu überwinden.

[0014] Dies erreicht die vorliegende Erfindung durch die Bereitstellung des Tetraethers nach Anspruch 1. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen angegeben. Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung ein Herstellungsverfahren für den Tetraether der Erfindung zur Verfügung, gekennzeichnet durch die Verfahrensstufen nach Anspruch 8. Bevorzugte Ausführungsformen sind wiederum in den Unteransprüchen angegeben. Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung ein Zwischenprodukt zur Verfügung, definiert wie in Anspruch 13 angegeben, nützlich zur Herstellung des Tetraethers der vorliegenden Erfindung. Bevorzugte Ausgestaltungen des Zwischenprodukts sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0015] Im folgenden wird die vorliegende Erfindung weiter beschrieben, zunächst bezogen auf den Tetraether der vorliegenden Erfindung. Die gemachten Ausführungen, insbesondere auf Substituenten der gleichen Benennung, gelten entsprechend auch für das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren und das erfindungsgemäße Zwischenprodukt.

[0016] S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, sind TBDMS (tert.-Butyldimethylsilyl-), TBDPS (tert.-Butyldiphenylsilyl-), Trityl (Triphenylmethyl-), -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OTHP (THP = Tetrahydropyran) oder -CH<sub>2</sub>O-Benzyl oder können durch die folgende Formel dargestellt werden:



worin bedeuten:

A -CONR<sup>1</sup>-, -COO-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCO-, -CH<sub>2</sub>OCOO-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>CO-, -CH<sub>2</sub>OCONR<sup>1</sup>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>COO-, -CON[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Y]-, -CH<sub>2</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -CH<sub>2</sub>COO-, -CH<sub>2</sub>O(PO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)O- oder -CH<sub>2</sub>S-,

X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine verzweigte oder unverzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, -COCR<sup>1</sup>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOCHY-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOCHY-, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>-, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,

B -[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>-, -[O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>]<sub>n</sub>-, -[NR<sup>1</sup>COCHN(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>- oder -(NR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-, Y -H, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -N<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -N[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Y]<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Y, -OR<sup>5</sup>, -COR<sup>7</sup>, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHCOY oder -SR<sup>8</sup>, wobei Y innerhalb einer Gruppe verschiedene Bedeutungen haben kann,

R<sup>1</sup> und R<sup>6</sup> -H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkyl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei diese Gruppen mit mindestens einer Gruppe Y substituiert sein können, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHR<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander R<sup>1</sup> oder -(C=N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>,

m 1 bis 5, wobei m innerhalb einer Gruppe verschiedene Werte annehmen kann,

n 0 bis 150,

o 0 bis 10,

p 0 oder 1,

q 0 bis 5 und

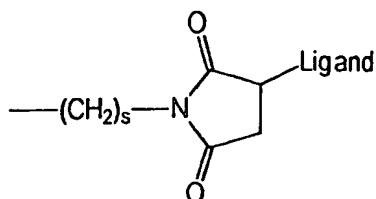
r 0 oder 1,

wobei jeweils einer der Reste R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> weiter einen Liganden umfassen kann, der über einen Spacer an das Lipid gebunden sein kann.

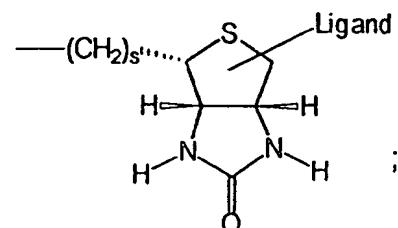
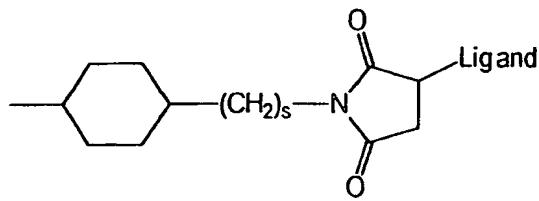
[0017] Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, daß S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> unabhängig voneinander für eine der folgenden Gruppen stehen:

$-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{R}'\text{R}^2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{R}^1-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-COOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,  $-\text{CONH-D}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-CONH-D}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-CO-(CH}_2)_m\text{O-D}$ ,  $-\text{CONH-(CH}_2)_m\text{NHCO-(CH}_2)_m\text{O-D}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-D}$ ,  $-\text{COO-D}$ ,  $-\text{CON}[(\text{CH}_2)_m\text{Y}]\text{D}$ ;  
worin bedeuten:

D  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{E}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO-CHY-(CH}_2)_m\text{Y}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}[(\text{CH}_2)_m\text{Y}]_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^2-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ ;  
E  $\text{R}^4$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO-Z}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^4\text{-Ligand}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO-Ligand}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CO-Ligand}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{Y}$ ;  
Y  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}^+\text{R}^4\text{R}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NH-C(NH)-NH}_2$ ;



,  $-(\text{CH}_2)_s\text{-CO-Ligand}$ ,



$\text{R}^1$  bis  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ;  
m eine ganze Zahl von 1 bis 4 und  
s eine ganze Zahl von 1 bis 4.

[0018] Bevorzugte Kombinationen von  $\text{S}^1$  und  $\text{S}^2$  umfassen:

$\text{S}^1 = -\text{CONH-D}$ ,  $-\text{COO-D}$  oder  $-\text{CONH-(CH}_2)_m\text{NHCO-(CH}_2)_m\text{O-D}$  und  $\text{S}^2 = -\text{COOR}^3$ ; oder  
 $\text{S}^1 = -\text{CH}_2\text{O-CONH-D}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O-D}$  oder  $-\text{CH}_2\text{O-CO-(CH}_2)_m\text{O-D}$  und  $\text{S}^2 = -\text{CH}_2\text{OR}^3$ .

[0019] Bevorzugte Gruppen, die durch D dargestellt werden, umfassen  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{E}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{Y}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO-CHY-(CH}_2)_3\text{Y}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{Y}]_2$  und  $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^2-(\text{CH}_2)_3\text{Y}$ .

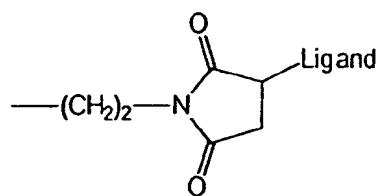
[0020] Besonders bevorzugte Gruppen, die durch D dargestellt werden, umfassen

$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{N}^+(\text{R}^5)_3$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO-CH}[\text{N}(\text{R}^5)_2](\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}^5)_2]_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{R}^5)_3]_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH-(CH}_2)_3\text{N}(\text{R}^5)_2$  und  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH-(CH}_2)_3\text{N}^+(\text{R}^5)_3$ .

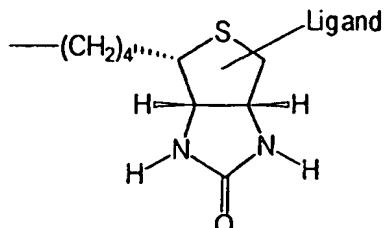
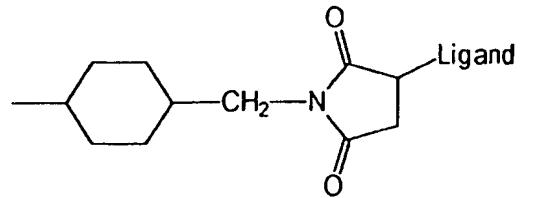
[0021] Bevorzugte Gruppen, die durch E dargestellt werden, umfassen  $-(\text{CH}_2)_2\text{Y}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO-Z}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^4\text{-Ligand}$  und  $-(\text{CH}_2)_m\text{CO-Ligand}$ .

[0022] Bevorzugte Gruppen, die durch Y dargestellt werden, umfassen  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{N}^+(\text{R}^5)_3$  und  $-\text{NH-C(NH)-NH}_2$ , wobei die Gruppen  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  und  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  besonders bevorzugt sind.

[0023] Bevorzugte Gruppen, die durch Z dargestellt werden, umfassen:



,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-Ligand}$ ,



[0024] Die Gruppen  $\text{X}^1$  und  $\text{X}^2$  sind bevorzugt geradkettige Alkylengruppen mit 1 bis 12, bevorzugt mit 1 bis

6 und besonders bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für bevorzugte Gruppen umfassen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  und  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

[0025] Bevorzugte Gruppen, die durch  $\text{R}'$  und  $\text{R}^6$  dargestellt werden, umfassen Wasserstoff und Alkylgruppen mit 1 bis 6, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine n-Propylgruppe, die mit mindestens einer Gruppe Y substituiert sein können. Besonders bevorzugte Beispiele für die substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, die durch  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^6$  dargestellt sind, umfassen  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  und  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

[0026] Bevorzugte Beispiele für die Gruppen, die durch  $\text{R}^2$  bis  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  dargestellt sind, umfassen die bevorzugten Gruppen, die für  $\text{R}^1$  genannt wurden, sowie die Gruppe  $-(\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2)\text{NH}_2$ .

[0027] m ist bevorzugt eine Zahl im Bereich von 1 bis 3, besonders bevorzugt 2 oder 3.

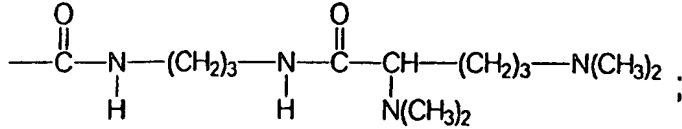
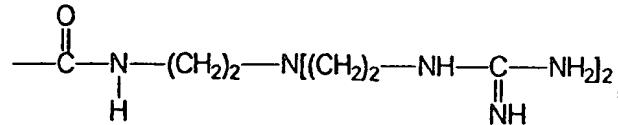
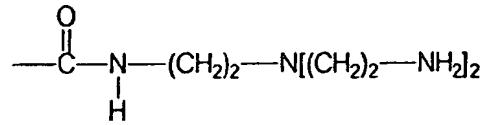
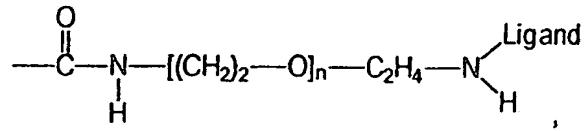
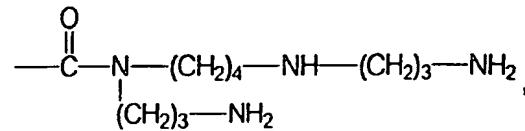
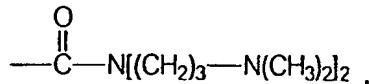
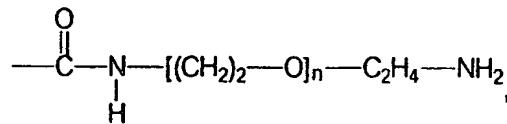
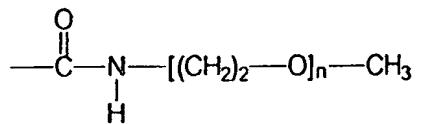
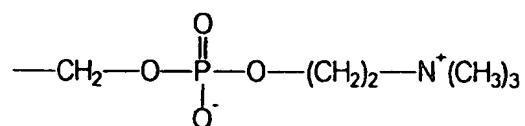
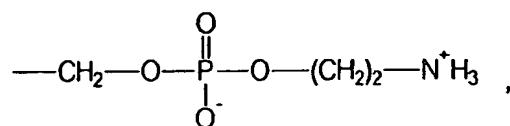
[0028] n ist bevorzugt eine Zahl im Bereich von 3 bis 130 und ganz besonders bevorzugt eine Zahl im Bereich von 40 bis 85.

[0029] o ist bevorzugt eine Zahl im Bereich von 0 bis 3, besonders bevorzugt 0 oder 1.

[0030] q ist bevorzugt 0 oder 1.

[0031] Entsprechend einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind  $\text{S}^1$  und  $\text{S}^2$  unabhängig voneinander ausgewählt aus den folgenden Gruppen:

$-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$



[0032] Ganz besonders bevorzugte Kombinationen von  $\text{S}^1$  und  $\text{S}^2$  umfassen:

$\text{S}^1 = -\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$  oder  $-\text{CH}_2\text{OCOOR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{COOR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{NH-Ligand}$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{COOR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CO-Ligand}$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{COOR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{CO-Ligand}$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{COOR}^3$ ,

$\text{S}^1 = -\text{CH}_2\text{OCONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{NH-Ligand}$  und  $\text{S}^2 = \text{S}^1$  oder  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,

$S^1 = -CH_2OCONH(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mCO$ -Ligand und  $S^2 = S^1$  oder  $-CH_2OR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CH_2OCONH(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-CH_2OR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CH_2OCONH(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CONH(CH_2)_mNHCO(CH_2)_mO(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-COOR^3$ ,  
 $S^1 = -CH_2OCONH(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mNHCO-Z$  und  $S^2 = S^1$  oder  $-CH_2OR^3$ .

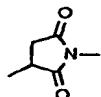
[0033] Jeweils einer der Reste  $R^2$  bis  $R^5$ ,  $R^7$  und  $R^8$  kann weiter einen Liganden umfassen, der über einen Spacer an das Lipid gebunden sein kann.

[0034] Der Spacer ist bevorzugt eine zweiwertige Verbindungsgruppe, die durch die folgende allgemeine Formel dargestellt wird:

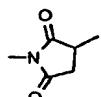
$-U_k-V-W_l$

worin bedeuten:

U eine Gruppe, die an das Lipid gekoppelt ist und die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-COO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CSNH-$ ,  $-(CN^+H_2)-$ ,  $-NH-$  und



W eine Gruppe, die an den Liganden gekoppelt ist und die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHCS-$ ,  $-(CN^+H_2)-$ ,  $-NH-$  und



V (a) eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenkette mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenstoffatome teilweise durch die Gruppen  $-S-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONH-$ , Cyclohexylen, Phenylen,  $-COO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-O-$  oder  $-CH(CH_3)-$  ersetzt sein können, und/oder

(b) eine Polyethylen/propylenglycolkette mit mindestens 3 Ethylen-/propylenglycoleinheiten, und/oder

(c) eine Polyethylen/propylenaminkette mit mindestens 3 Ethylen-/propylenamineinheiten, und/oder

(d) eine Kohlenhydratkette, und/oder

(e) eine Oligopeptidkette und/oder

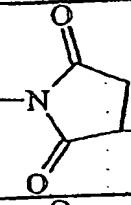
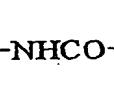
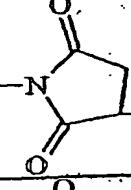
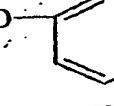
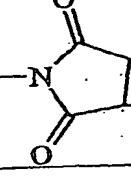
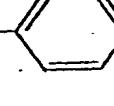
(f) eine Polylactidkette,

k 0 oder 1 und

l 0 oder 1.

[0035] Bevorzugte Verknüpfungsgruppen zwischen Lipid und Ligand sind im Folgenden aufgeführt.

Lipid	Spacer	Ligand
—NH—CO—	* —	—CO—NH—
—NH—COO—	* —	—OCO—NH—
—CO—NH—	* —	—NH—CO—
—O—CO—	* —	—CO—O—
—O—CONH—	* —	—NHCO—O—
—NH—CONH—	* —	—NHCO—NH—
—NH—CSNH—	* —	—NHCS—NH—
—NH—(C=N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> )—	* —	—(C=N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> )—NH—

Lipid	Spacer	Ligand
—NH—	—*	—NH—
—NH—CO—	—*—NHCOCH <sub>2</sub> —N	 —S—
—NH—CO—	—*—NHCO—  —CH <sub>2</sub> —N	 —S—
—NH—CO—	—*—NHCO—  —N	 —S—
—NH—CO—	—*—NHCO—  —CH(CH <sub>3</sub> )—S—S—	
—NH—CO—	—*—NHCO—CH <sub>2</sub> —S—	
—NH—CO—	—*—NHCO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —S—S—	
—CO—O—	—*—O—CO—	

worin \* eine zweiwertige Verbindungsgruppe ist. Bevorzugte Beispiele für die zweiwertige Verbindungsgruppe umfassen (a) eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenkette mit 1 bis 30, bevorzugt mit 1 bis 18 und besonders bevorzugt mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenstoffatome teilweise durch die Gruppen -S-S-,

-CO-, -CH(OH)-, -NHCO-, -CONH-, Cyclohexylen, Phenylen, -COO-, -OCO-, -SO<sub>2</sub>-, -O- oder -CH(CH<sub>3</sub>)- ersetzt sein können, (b) eine Polyethylen/propylenglycolkette mit mindestens 3 Ethylen-/propylenglycoleinheiten, die verzweigt sein kann, (c) eine Polyethylen/propylenaminkette mit mindestens 3 Ethylen/propylenamineinheiten, die verzweigt sein kann, (d) eine oligomere oder polymere Kohlenhydratkette, (e) eine Peptidkette, bevorzugt eine Oligopeptidkette mit 5 bis 50 Aminosäuren, bevorzugt mit 5 bis 15 Aminosäuren, (f) eine Polylactidkette, (g) eine Poly(acrylmorpholin)kette, (h) eine Poly(vinylpyrrolidon)kette und (i) eine Poly(acrylamid)kette. Besonders bevorzugte Beispiele für die zweiseitige Verbindungsgruppe umfassen die Gruppen -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CO-, -(C=N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SS(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(C=N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>)-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>SS(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO-, -COCH(OH)CH(OH)CO-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO- und -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCO-.

[0036] Die Materialien, die verwendet werden können, um einen Spacer in die erfindungsgemäßen Tetraetherlipide einzuführen, umfassen handelsüblich erhältliche Produkte. Beispielsweise können die Produkte AEDP (Produktnr. 22101ZZ), AMAS (Produktnr. 22295ZZ), BMB (Produktnr. 22331ZZ), BMDB (Produktnr. 22332ZZ), BMH (Produktnr. 22330ZZ), BMOE (Produktnr. 22323ZZ), BMPA (Produktnr. 22296ZZ), BMPH (Produktnr. 22297ZZ), BMPS (Produktnr. 22298ZZ), BM[PEO]<sub>3</sub> (Produktnr. 22336ZZ), BM[PEO]<sub>4</sub> (Produktnr. 22337ZZ), DMA (Produktnr. 20663ZZ), DMP (Produktnr. 21666ZZ), DMS (Produktnr. 20700ZZ), DPDPB (Produktnr. 21702ZZ), DSG (Produktnr. 20593ZZ), DSP (Produktnr. 22585ZZ), DSS (Produktnr. 21555ZZ), DST (Produktnr. 20589ZZ), DTBP (Produktnr. 20665ZZ), DTME (Produktnr. 22335ZZ), DTSSP (Produktnr. 21578ZZ), EDC (Produktnr. 22980ZZ), EGS (Produktnr. 21565ZZ), EMCA (Produktnr. 22306ZZ), EMCS (Produktnr. 22308ZZ), GMBS (Produktnr. 22309ZZ), KMUA (Produktnr. 22211ZZ), LC-SMCC (Produktnr. 22362ZZ), LC-SPDP (Produktnr. 21651ZZ), MBS (Produktnr. 22311ZZ), MSA (Produktnr. 22605ZZ), PMPI (Produktnr. 28100ZZ), SATA (Produktnr. 26102ZZ), SATP (Produktnr. 26100ZZ), SBAP (22339ZZ), SIA (Produktnr. 22349ZZ), SIAB (Produktnr. 22329ZZ), SMCC (Produktnr. 22360ZZ), SMPB (Produktnr. 22416ZZ), SMPH (Produktnr. 22363ZZ), SMPT (Produktnr. 21558ZZ), SPDP (Produktnr. 21857ZZ), Sulfo-BSOCOES (Produktnr. 21556ZZ), Sulfo-LC-SMPT (Produktnr. 21568ZZ) und TFCS (Produktnr. 22299ZZ) der Firma PIERCE (die Produktnummern wurden dem Produktkatalog 1999/2000 entnommen) eingesetzt werden.

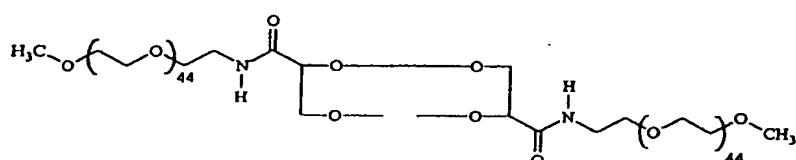
[0037] Die Gruppen S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> können Polyethylenglycolketten enthalten. Die Materialien, die verwendet werden können, um Polyethylenglycolketten in die erfindungsgemäßen Tetraetherlipide einzuführen, umfassen handelsüblich erhältliche Produkte. Polyethylenglycolketten werden z.B. mit durchschnittlichen Molmassen von 500 g/mol (durchschnittlich 11 Ethylenglycoleinheiten), 1000 g/mol (durchschnittlich 23 Ethylenglycoleinheiten), 2000 g/mol (durchschnittlich 45 Ethylenglycoleinheiten), 3400 g/mol (durchschnittlich 77 Ethylenglycoleinheiten) und 5000 g/mol (durchschnittlich 114 Ethylenglycoleinheiten) angeboten. Diese Materialien werden erfindungsgemäß bevorzugt verwendet.

[0038] Die Zirkulationszeit von Liposomen im Blut läßt sich durch den Einbau von Lipiden mit Polyethylenglycolketten (PEG-Ketten) erhöhen, d.h. Liposomen, die solche pegyierte Lipide enthalten, haben eine höhere Lebensdauer in vivo als Liposomen mit nicht pegyierten Lipiden. Einerseits wird die Opsonisierung der Vesikel verhindert und dadurch die Erkennung durch das retikuloendothiale System. Zum anderen wird auch die Entfernung der einzelnen Lipide durch HDL-Komplexe unterdrückt. Die PEG-Ketten besitzen vorzugsweise Molgewichte von 2000, 3400 oder 5000 Masseneinheiten.

[0039] Es hat sich gezeigt, daß die Zirkulationszeit am höchsten ist, wenn das pegyierte Lipid gut in der Liposomen-Membran verankert ist. Dabei ist es bevorzugt, daß die Bindung zwischen dem Lipid und dem PEG-Teil eine hohe Stabilität besitzt.

[0040] Durch den membranspannenden Tetraether sind die Tetraetherlipide besser in der Liposomenmembran verankert. Damit lassen sich PEG-Ketten, die über stabile Bindungen an die TEL gekoppelt sind, besser in der Liposomenmembran verankern als bei herkömmlichen Lipiden.

[0041] Bevorzugt werden hierfür bis-pegyierte TEL-Derivate bereitgestellt. Der Tetraether-Grundkörper ist über Säureamid-Funktionen mit zwei Molekülen PEG, vorzugsweise der Molmasse 2000, verknüpft (II).



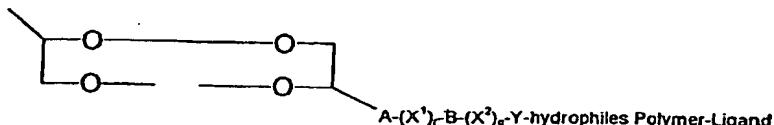
[0042] Ein solches Molekül zeigt auf Grund des membranspannenden, hydrophoben Tetraether-Grundgerüsts eine bessere Verankerung in der Liposomen-Membran als z.B. die pegyierten PE(Phosphatidylethanolamin)-Lipide. Außerdem ist ein Entfernen eines solchen bipolaren Lipids aus der Liposomen-Membran auf Grund der zweiten, voluminösen, hydrophilen Kopfgruppe zusätzlich erschwert. Die Verknüpfung zwischen dem TEL-Derivat und den beiden PEG-Ketten erfolgt über relativ stabile Säureamid-Bindungen.

[0043] Alternativ können die PEG-Ketten durch Poly(acrylmorpholin), Poly(vinylpyrrolidon) oder Ganglioside ersetzt werden.

[0044] Bei pegyierten Liposomen, die zellspezifische Liganden tragen, stellt die Herauslösung der Lipid-Li-

gand-Konjugate aus der Liposomenmembran ein Problem dar. Eine Verbesserung lässt sich erreichen, wenn man die Target-spezifischen Liganden an die PEG-Enden der pegyierte TEL koppelt. Denn die TEL-Derivate weisen auf Grund der membranspannenden Lipide eine bessere Verankerung auf. Dies stellt einen weiteren Vorteil von pegyierte Tetraetherlipiden bei der Verwendung in Target-spezifischen Liposomen dar.

Ligand-hydrophiles Polymer-Y-(X<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-B-(X<sup>1</sup>)-A



[0045] Die erfindungsgemäßen Tetraetherlipid-Ligand-Konjugate sind hervorragend für zellspezifisches Targeting mit Hilfe lang zirkulierender Liposomen geeignet.

[0046] Die pegyierte Tetraetherlipide sind besonders zur Membranverankerung von großen hydrophilen Liganden geeignet, die die Tendenz der Lipid-Ligand-Konjugate in die wässrige Phase überzugehen stark erhöhen.

[0047] Bevorzugte Liganden sind solche, die aus der Gruppe, bestehend aus Proteinen, Peptiden, Vitaminen, Kohlenhydraten und Peptidomimetika, ausgewählt sind. Das Protein ist bevorzugt ein Antikörper, ein Fragment eines Antikörpers (Fab, F(ab)<sub>2</sub> oder Fv), Lectin oder ein Apo-Lipoprotein oder ein an einen Zelloberflächenrezeptor bindendes Protein. Bei den Peptiden handelt es sich bevorzugt um Peptide mit 5 bis 15 Aminosäuren. Weitere bevorzugte Peptide sind EILDV, CDCRGDCFC, CNGRC und c(RGDfK). Bei den Vitaminen kann es sich um jedes essentielle oder nicht essentielle Vitamin handeln. Bevorzugte Vitamine sind Vitamin B12 oder Folsäure. Bei den Kohlenhydraten sind besonders bevorzugt z.B. Galactose, Lactose, Mannose oder Sialyl-Lewis-X. Erfindungsgemäß können weiterhin Peptidomimetika als Liganden eingesetzt werden; hier werden bevorzugt  $\alpha,\beta$ -spezifische Diazepin-Derivate oder para-Hydroxybenzoësäureamid-Derivate verwendet.

[0048] Der Ligand kann beispielsweise eine Peptidsequenz enthalten, ausgewählt aus CDCRGDCFC (über zwei Disulfidbrücken cyclisiert), EILDV, CNGRC (über eine Disulfidbrücke cyclisiert), -c(RGDfK)- (über eine Amidbindung cyclisiert), Peptidsequenzen aus dem Circumsporozoiten-Protein und Peptidsequenzen aus Transferrin.

[0049] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Substituenten S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> an beiden Enden des Tetraetherlipidgrundgerüstes gleich. Dies ermöglicht, ausgehend von natürlichen Tetraetherlipiden, die Synthese ohne zwischenzeitliche Verwendung von Schutzgruppen.

[0050] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform sind die Substituenten S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> an beiden Enden des Tetraetherlipidgrundgerüstes verschieden. Besonders bevorzugte Ausführungsformen umfassen solche, in denen (a) S<sup>1</sup> eine kationische Gruppe und S<sup>2</sup> einen Liganden umfasst, (b) S<sup>1</sup> eine neutrale Gruppe und S<sup>2</sup> einen Liganden umfasst und (c) S<sup>1</sup> eine anionische Gruppe und S<sup>2</sup> einen Liganden umfasst. Diese Bifunktionalität der erfindungsgemäßen Tetraetherlipidderivate, die die Anbindung eines möglicherweise für das „Targeting“ verantwortlichen Liganden draußen und einer Substratbindungsstelle im Inneren eines Liposoms ermöglicht, eröffnet ungeahnte therapeutische Möglichkeiten.

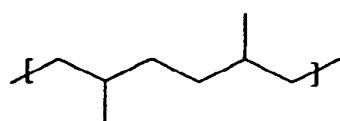
[0051] Insbesondere bevorzugt sind S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> beide -CH<sub>2</sub>OH oder -CH<sub>2</sub>OBenzyl.

[0052] Die Substituenten S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> lassen sich durch gängige Syntheseverfahren verändern, verwiesen wird in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die WO99/10337.

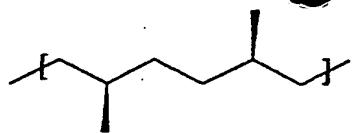
[0053] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Salzen vorliegen. Geeignete Gegenkationen umfassen Alkalimetallionen, wie Natriumionen oder Kaliumionen, und Ammoniumionen. Geeignete Gegenanionen umfassen Halogenidionen, wie Chloridionen, Acetationen und Trifluoroacetationen. Weitere geeignete anionische Salze umfassen Fumerate, Malonate, Tartrate, Citrate, Succinate, Palmoate, Lactate und Hydrogenphosphate.

[0054] Die Substituenten R und R' stellen unabhängig voneinander in jeder der Einheiten (CRR') H oder Methyl dar. Bevorzugt ist dabei maximal jedes dritte Kohlenstoffatom der Kette (CRR')<sub>g</sub> mit einer Methylgruppe substituiert. Insbesondere bevorzugt sind sowohl R als auch R'H. Suffix g in Formel (1) ist von 11 bis 15, bevorzugt 12 bis 14, insbesondere bevorzugt 13.

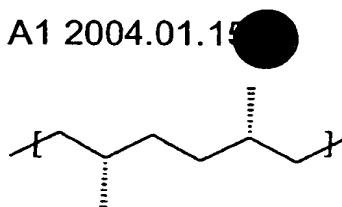
Die Mitteleinheit



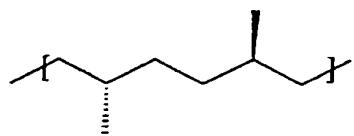
kann in den folgenden vier isomeren Konfigurationen (a) bis (d) vorliegen, von denen insbesondere die Konfiguration (a) bevorzugt ist.



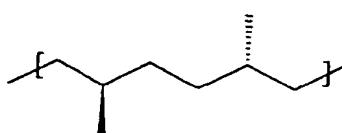
(a)



(b)

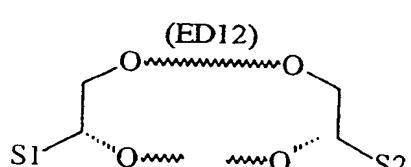
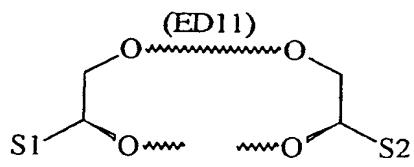
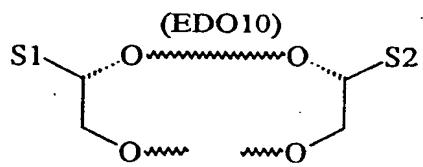
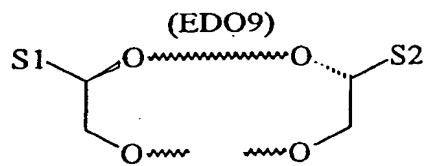
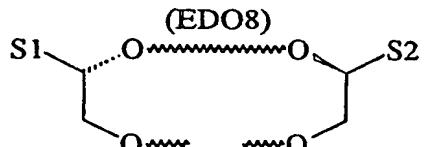
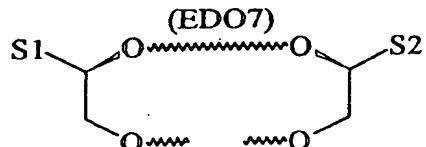
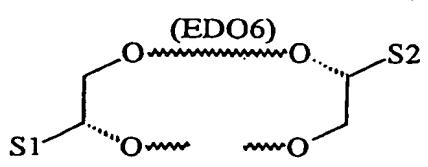
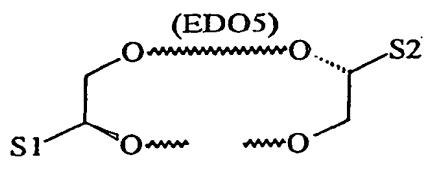
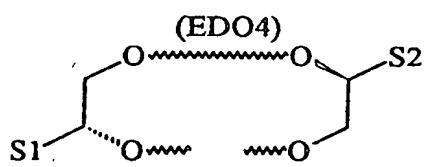
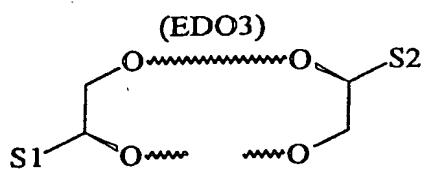
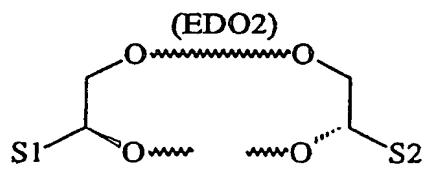
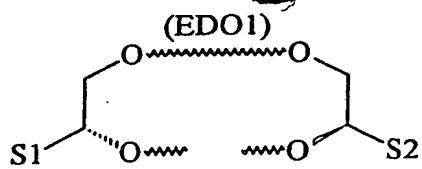


(c)

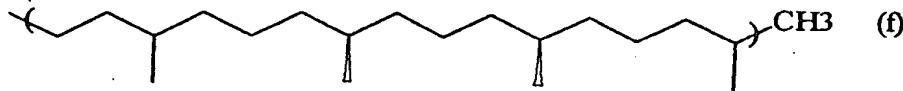
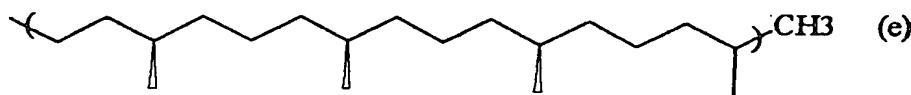


(d)

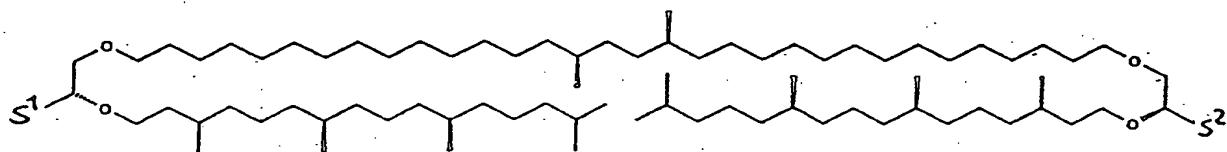
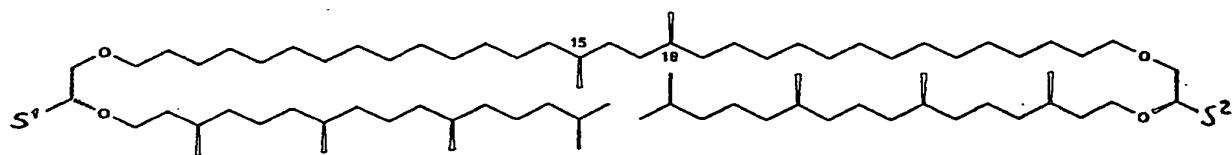
[0055] Die Ethylenoxyeinheiten des Tetratethers der vorliegenden Erfindung liegen bevorzugt in den folgenden isomeren Konfigurationen (EDO1) bis (EDO12) vor, wobei die Konfiguration (EDO1) bevorzugt ist (Mittelteil der Tetraether der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt):



[0056] In der Gruppierung  $(CR''R''')_hCH_3$  ist  $h$  von 13 bis 17, bevorzugt 14 bis 16, insbesondere bevorzugt 15.  $R''$  und  $R'''$  stellen unabhängig voneinander in jeder Einheit  $(CR''R''')H$  oder Methyl dar. Es ist bevorzugt wenn jede Einheit  $(CR''R''')_hCH_3$  maximal vier Methylsubstituenten aufweist. Insbesondere bevorzugt sind als Gruppierungen  $(CR''R''')_hCH_3$  die folgenden Einheiten (e) und (f).



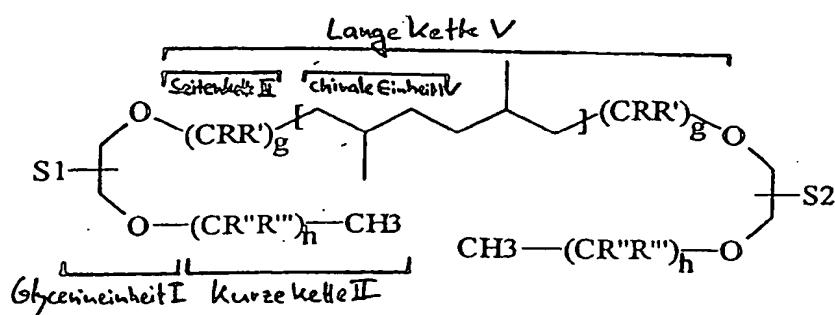
[0057] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (1) sind im folgenden gezeigt:



[0058] Weiter stellt die vorliegende Erfindung Synthesestrategien für die Herstellung der erfindungsgemäßen Tetraether zur Verfügung. Diese Synthesestrategien, obwohl sie unterschiedliche Einzelschritte umfassen können, haben gemeinsam, dass die Gesamtsynthese in drei wesentlichen Schritten abläuft, die im folgenden erläutert sind.

[0059] Obwohl die folgende Erläuterung durchgeführt wird im Hinblick auf eine Klasse an Tetraethern mit spezifischen Strukturelementen ist hier beabsichtigt alle vorstehend erläuterten Variation mit zu umfassen, insbesondere die unterschiedlichen Kettenlängen einzelner Strukturelemente und unterschiedliche stereochemische Konfiguration der Seitengruppen.

[0060] Der erfindungsgemäße Tetraether kann für die im folgenden erläuterte Synthesestrategie aufgefasst werden als eine Kombination einer langen Kette V, zweier Glycerineinheiten I und zweier kurzer Ketten II, wie in folgenden schematischer Formelzeichnung angegeben:



[0061] Wie aus der Formelzeichnung hervorgeht, umfasst die lange Kette V zwei chirale Einheiten IV und zwei Seitenketten III.

[0062] Die Synthesestrategie der vorliegenden Erfindung ermöglicht eine einfache und zielgerichtete Synthese der erfindungsgemäßen Tetraether, wobei überwiegend auf klassische organische Reaktionen zurückge-

griffen werden kann, so dass die Gesamtsynthese mit zufriedenstellenden Ausbeuten und ohne übermäßige experimentellen Aufwand erfolgen kann.

[0063] Die erfindungsgemäße Synthesestrategie besagt, dass zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tetraether zunächst die lange Kette V synthetisiert wird. Diese wird dann mit den zwei Glycerineinheiten I gekoppelt wonach die Einführung der beiden kurzen Ketten II erfolgt. Alternativ ist es auch möglich zunächst eine Glycerineinheit I mit einer kurzen Kette II zu koppeln und anschließend dann zwei dieser Einheiten mit der langen Kette V zu koppeln. Gemeinsam ist allen diesen Varianten, dass die lange Kette V als wesentliches Element mit den weiteren Bestandteilen kombiniert wird, wobei die Reihenfolge dieser Kopplungen nicht wesentlich ist. Diese Synthesestrategie ermöglicht die beabsichtigte zielgerichtete und einfache Herstellung der erfindungsgemäßen Tetraether, wobei die einzelnen Syntheseschritte, oben erläutert, eine große Flexibilität im Hinblick auf die Einführung von Substitutionen und die Stereochemie erlaubt.

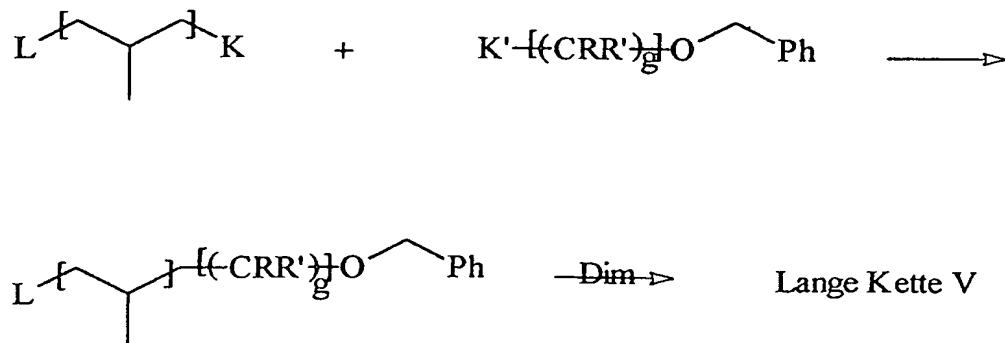
[0064] Die oben skizzierte Synthesestrategie lässt sich anhand der beiden bevorzugten speziellen Ausgestaltungen der Synthese näher erläutern.

[0065] Die Herstellung der langen Kette V erfolgt bevorzugt entweder durch Kopplung der chiralen Einheit IV mit einer Seitenkette III und anschließende Dimerisierung zweier solcher Einheiten (d.h. chirale Einheit IV und Seitenkette III) oder durch Kopplung zweier chiraler Einheiten IV zu einer Mitteleinheit (I) und anschließende Kopplung dieser Mitteleinheit mit den Seitenketten. Die letztgenannte Synthesestrategie ist ausführlich beschrieben im Abschnitt II. Synthese ausgehend von der Mitteleinheit. Zunächst wird allerdings die erstgenannte bevorzugte Variante der erfindungsgemäßen Synthesestrategie beschrieben.

#### I. Synthese ausgehend von der chiralen Einheit mit anschließender Dimerisierung

[0066] Diese Variante des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens umfasst die Kopplung geeignet reaktiver Vorläufer der chiralen Einheit IV und der Seitenkette III. Anschließend werden zwei solcher Kopplungsprodukte dimerisiert, um die lange Kette V zu ergeben. Diese kann dann mit den weiteren Einheiten, nämlich zwei Glycerineinheiten I und zwei kurzen Ketten II gekoppelt werden, um die gewünschte Zielverbindung zu ergeben. Die letztgenannten Reaktionsschritte sind detailliert unten unter II. Synthese ausgehend von der Mitteleinheit beschrieben, so dass hier nur auf diesen Teil der Anmeldung verwiesen wird, um Wiederholungen zu vermeiden.

[0067] Die chirale Einheit IV kann durch geeignete Funktionalisierung käuflich erhältlicher Ausgangsverbindungen hergestellt werden. Wichtig ist, dass die chirale Einheit IV ein asymmetrisches Kohlenstoffatom der gewünschten Konfiguration aufweist, sowie geeignet reaktive Gruppen, die zunächst die Kopplung mit einer Seitenkette III erlauben und anschließend die Dimerisierung der so erhaltenen Verbindung zur langen Kette V. Diese Synthesesequenz kann in ihrer allgemeinsten Form wie folgt dargestellt werden:



wobei die Methylgruppe der chiralen Einheit IV jede gewünschte Konformation aufweisen kann; und K, L sowie K' und L' geeignete miteinander reaktive Gruppierungen sind.

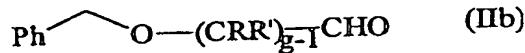
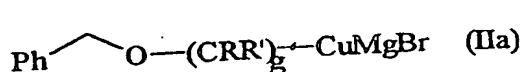
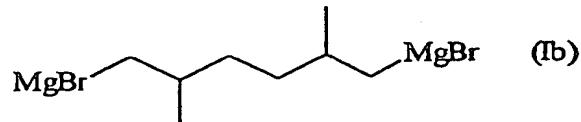
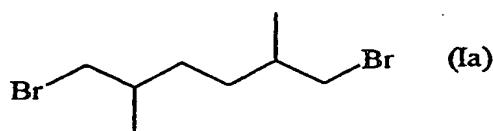
[0068] Repräsentative Beispiele für K, L und K' ergeben sich aus den Beispielen, die im experimentellen Teil genannt sind. Bevorzugt ist K jedoch eine  $\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$ -Gruppe oder eine Br-Gruppe, so dass die Kopplung mit der Seitenkette III über eine Wittig-Reaktion oder eine Grignard-Reaktion erfolgen kann. K' ist dann eine geeignete komplementäre Gruppierung, vorzugsweise eine -CHO-Gruppierung. L ist vorzugsweise eine Gruppe, die die Dimerisierung des Reaktionsprodukts der ersten Stufe durch eine Grignard- oder McMurry-Reaktion erlaubt, bevorzugt eine OH-Gruppierung, eine geschützte OH-Gruppierung oder ähnliche Gruppierungen. Wichtig ist, dass diese Gruppierungen bei der ersten Reaktion nicht stören. Ggf. kann vor der Dimerisierung noch eine Modifizierung der Gruppe L erfolgen, um die gewünschte Reaktivität für die Dimerisierungsreaktion zu erreichen. Bevorzugt dabei ist insbesondere, dass dadurch entweder eine -CHO-Gruppierung (für die McMurry-Reaktion) oder eine -Br- Gruppierung (für die Grignard-Reaktion) zur Verfügung gestellt wird.

[0069] Die anschließende weitere Synthese verläuft wie im folgenden beschrieben.

## II Synthese ausgehend von der Mitteleinheit

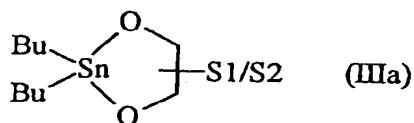
[0070] Diese Variante des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens umfasst die Kopplung der Struktureinheiten (I) bis (IV) wie in Anspruch 8 gezeigt. Durch diese Synthesestrategie lassen sich die gewünschten Tetraether einfach herstellen, wobei gleichzeitig eine hohe Variabilität gesichert ist, so dass einfach unterschiedliche isomere Konfigurationen, Kettenlängen und Substitutionsmuster erhalten werden können.

[0071] Die Kopplung der Mitteleinheit (I) mit den oberen Seitenketten (II) erfolgt bevorzugt durch die Reaktion der Einheiten (Ia) und (IIa) bzw. (Ib) und (IIb), z.B. in analoger Übereinstimmung mit den Vorschriften in Synthesis 1983, 249–282; J.Org.Chem. 1983, 48, 1767–1769 und Synthesis 1971, 303–305. Im Hinblick auf isomere Konfigurationen, Kettenlängen und Substitutionsmuster gelten die vorstehenden Ausführungen im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Tetraether.

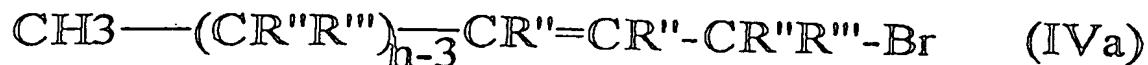


[0072] Eine weitere Alternative besteht darin, dass eine Einheit der Formel (Ia) zunächst mit  $\text{PPh}_3$  umgesetzt wird, wonach die weitere Umsetzung mit einer Einheit der Formel (IIb) erfolgt, in einer Wittig-artigen Reaktion. Ein Beispiel einer solchen Ausgestaltung ist im experimentellen Teil angeführt. Das somit erhaltene Produkt entspricht der langen Kette V im oben gezeigten Syntheseschema.

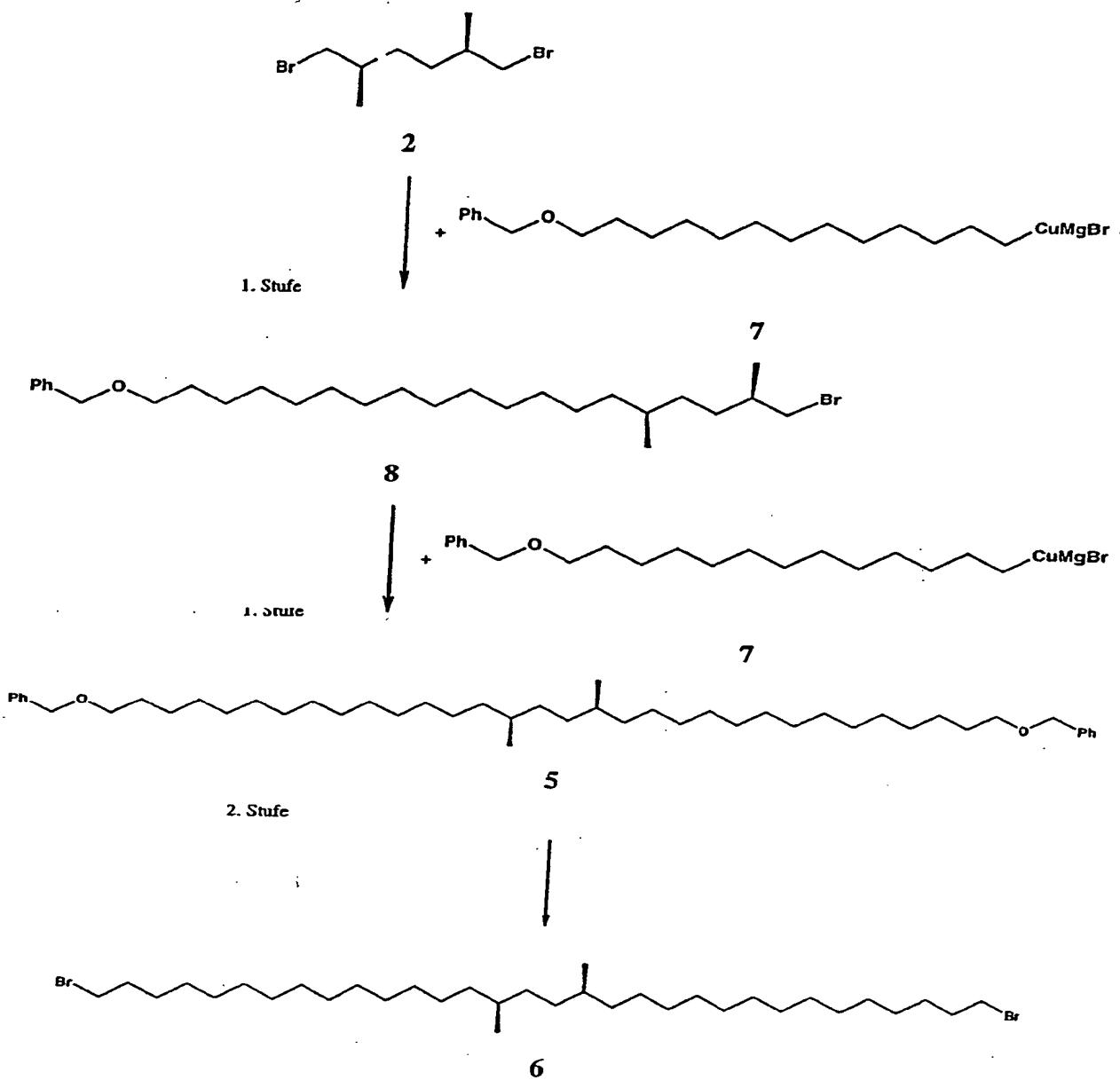
[0073] Die Ethylenoxyeinheiten können mit dem Produkt der Kopplung der Struktureinheiten (I) und (II) verbunden werden durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa), z.B. in analoger Übereinstimmung mit Biochim. Biophys. Acta 1989, 1003, 151–160. Zum Beispiel kann das Produkt der Umsetzung von (Ia) und (IIa) bzw. (Ib) und (IIb) mit (IIIa) reagiert werden, gegebenenfalls nachdem die Benzylethereinheit im Reaktionsprodukt der Umsetzung von (Ia) und (IIa) bzw. (Ib) und (IIb) durch geeignete Reaktionsschritte umgewandelt wurde in eine Gruppierung, die im Hinblick auf eine Umsetzung mit (IIIa) reaktiv ist, wie -Br, -Cl oder -Tosylat.



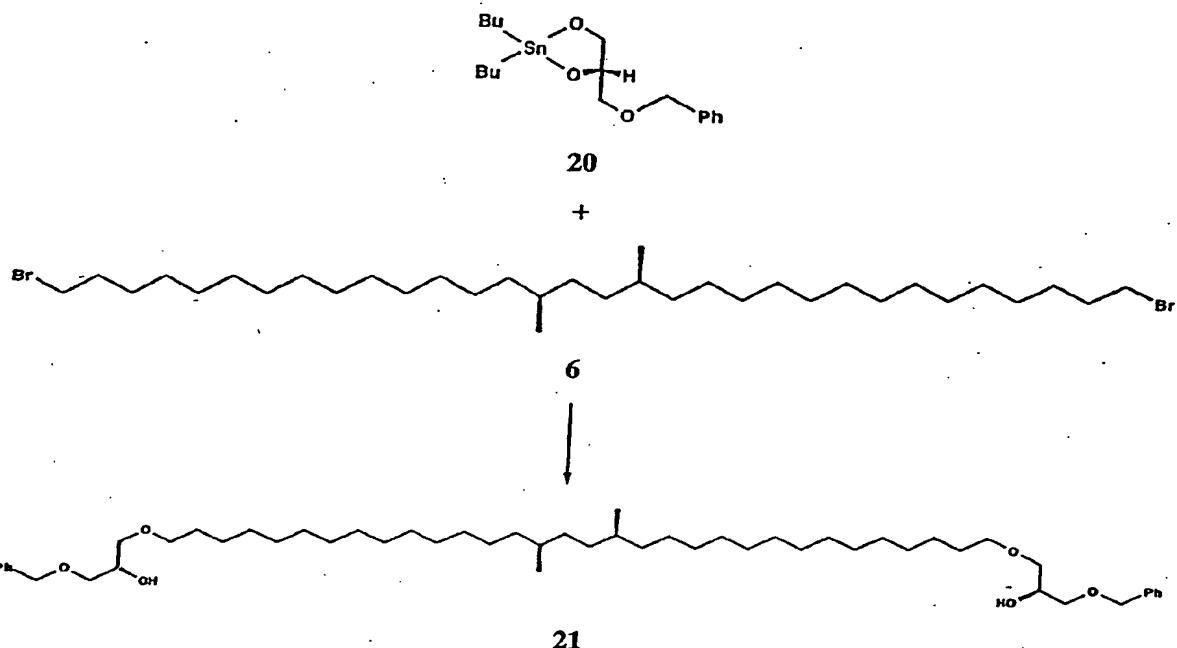
[0074] Die Kopplung der Struktureinheit (IV) mit dem Kopplungsprodukt der Struktureinheiten (I) bis (III) kann bevorzugt erhalten werden durch Reagieren des Reaktionsprodukts der vorangehenden Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IVa) und anschließende Hydrierung des Kopplungsprodukts, z.B. in analoger Weise nach Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 2088–2090. Die Verbindung (IVa) kann in verschiedenen Konfigurationen synthetisiert werden, was die Erzeugung der unterschiedlichen isomeren Konfigurationen der Ethylenoxy-Einheiten im Tetraether ermöglicht.



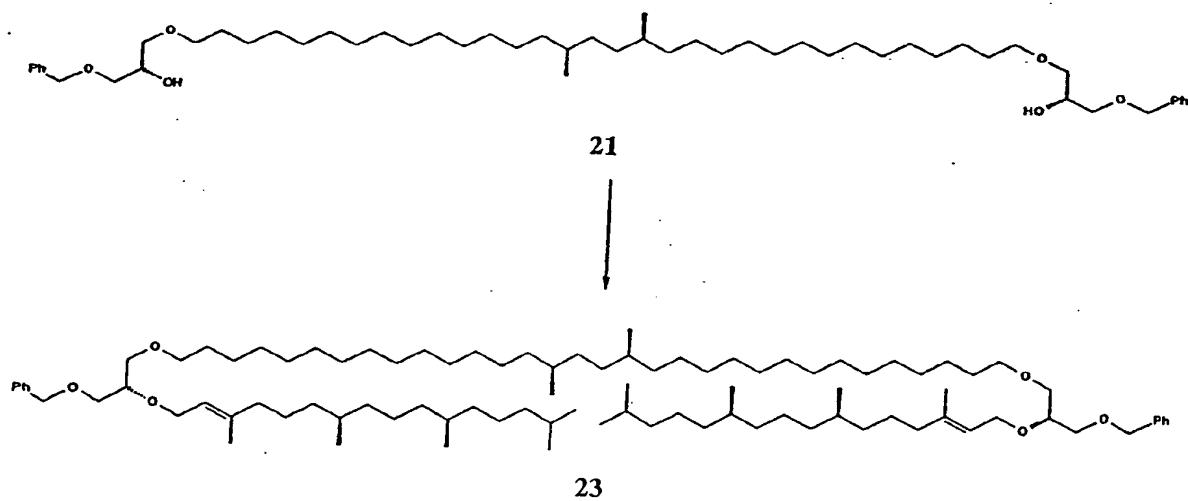
[0075] Ein bevorzugtes Herstellungsverfahren ist im folgenden angegeben. Weitere erfindungsgemäße Tetraether können durch analoge Umsetzungen erhalten werden, durch Einsatz entsprechend modifizierter Verbindungen (IIIa).



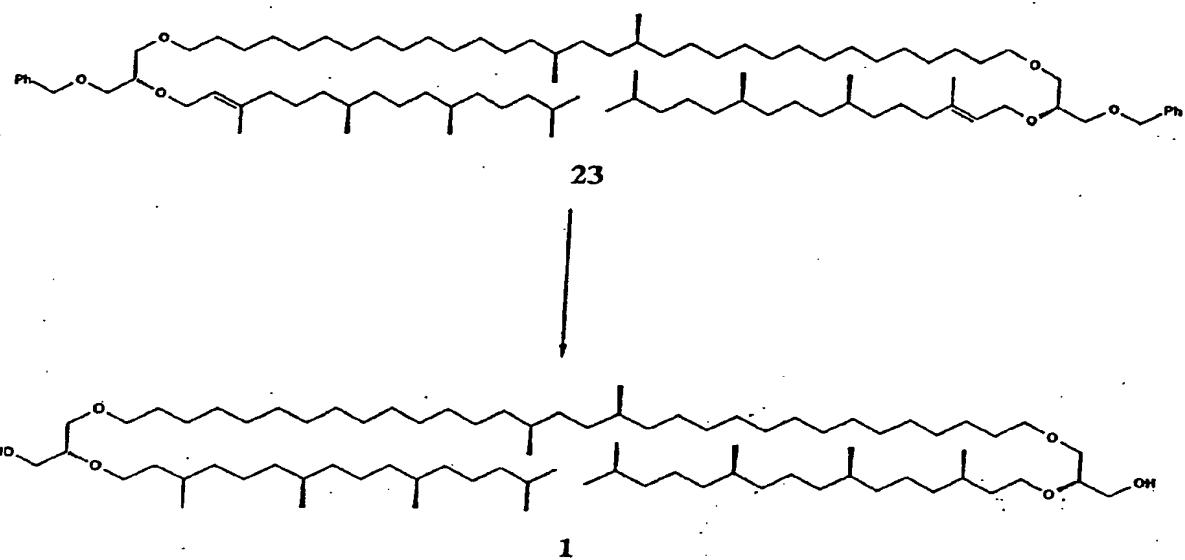
2.)



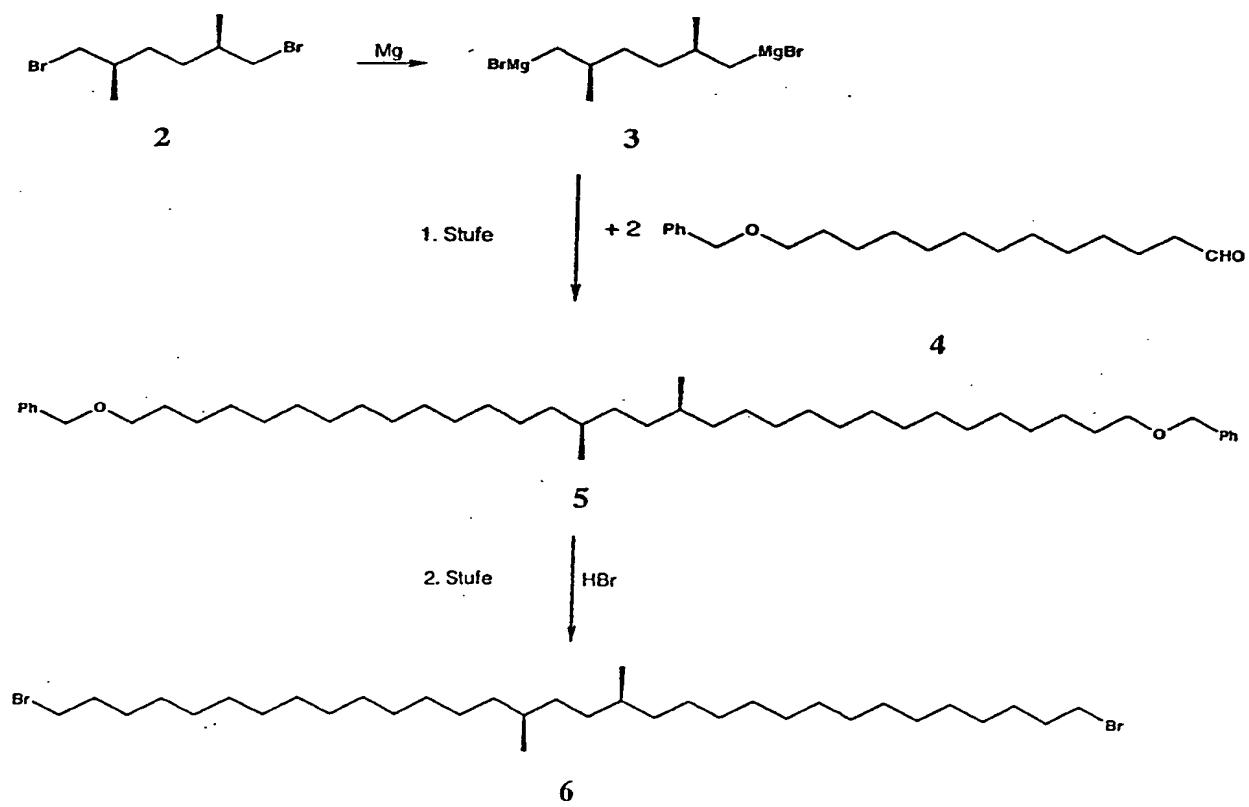
3.)



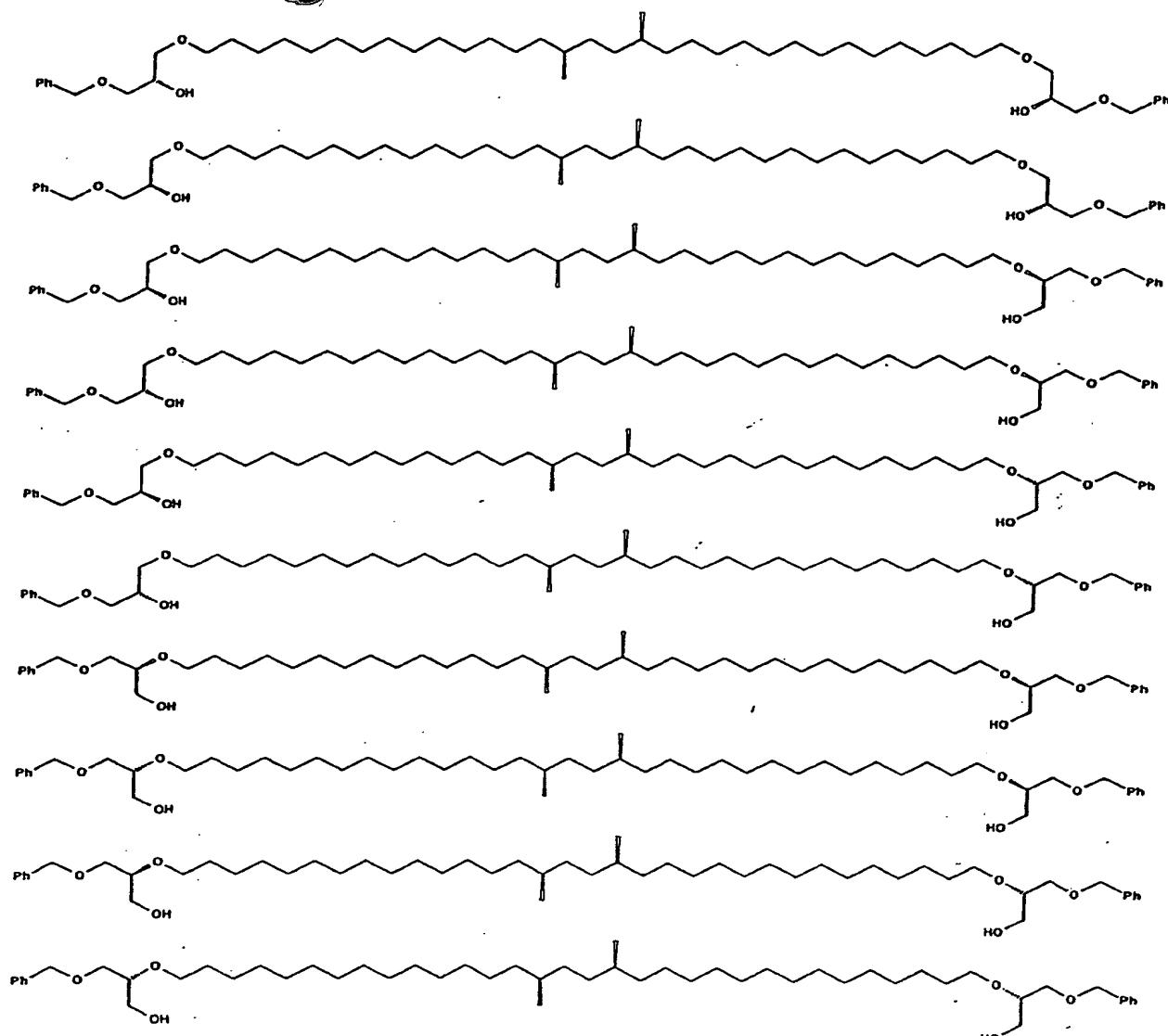
4.)



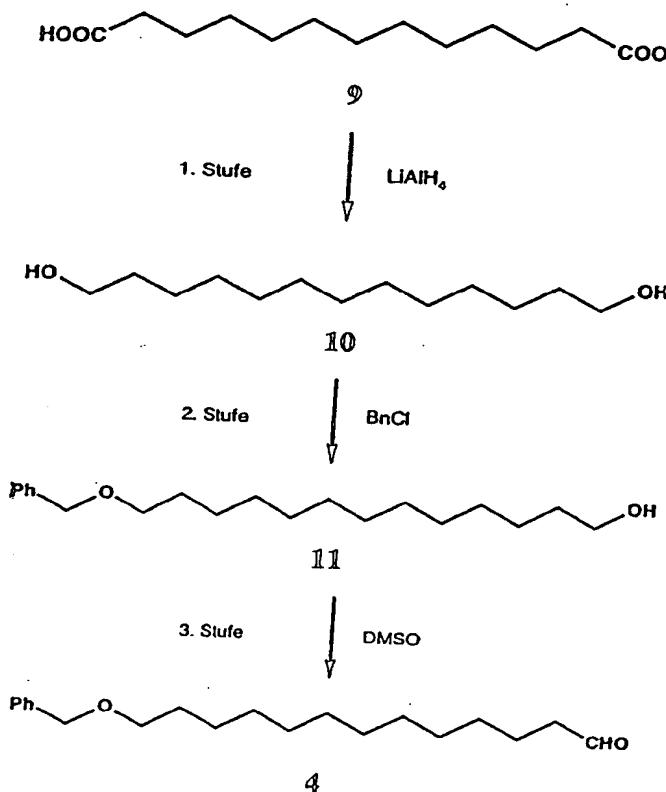
## 1.) Alternative



[0076] Mit unterschiedlichen Zinnverbindungen, analog zu 20 aber mit unterschiedlicher Konfiguration lassen sich in Übereinstimmung mit Reaktion 2.) auch die folgenden Substanzen herstellen.



[0077] Die jeweiligen Edukte, gezeigt in den voranstehend erläuterten Syntheseschritten können beispielsweise durch die im folgenden gezeigten Verfahren hergestellt werden. Diese Verfahren sind nicht beschränkt auf die konkret genannten Edukte sondern können in analoger Weise zur Synthese modifizierter Edukte eingesetzt werden, so dass die vorstehend im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Tetraether genannten variablen Kettenlängen und isomeren Konfigurationen erhalten werden können. Die hier gezeigten Reaktionen sind nur der Übersichtlichkeit und Einfachheit halber im Zusammenhang mit konkreten Verbindungen genannt; sie benennen jedoch allgemein gültige Reaktionsprinzipien, die für eine Vielzahl an möglichen Edukten einsetzbar sind.



[0078] Tridecanedioic acid 9 (Merck) wird mit Lithiumaluminiumhydrid zum Tridecadiol 10 reduziert. Das Diol 10 wird ohne weitere Reinigung mit Benzylchlorid in Gegenwart von Kaliumhydroxid einseitig geschützt. Das durch Chromatographie gereinigte monobenzylgeschützte Diol 11 wird durch Swem-Oxidation mit Dimethylsulfoxid und Oxailylchlorid zum Aldehyd 4 oxidiert und durch Chromatographie gereinigt.

Ausbeute (1. Stufe): 93 %

Ausbeute (2. Stufe): 42 % bis 61 %

Ausbeute (3. Stufe): 60 %

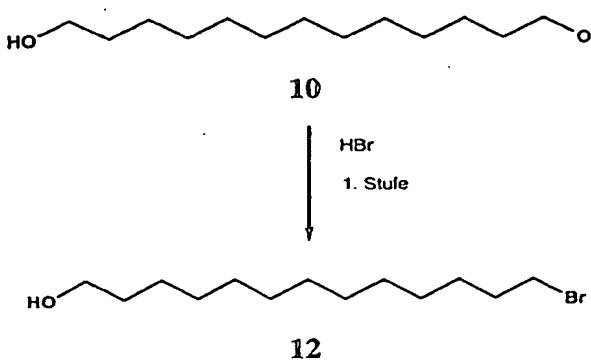
Literatur (1. Stufe): Girlanda-Junges, C., Keyling-Bilger, F., Schmitt, G., Luu, B., Tetrahedron 1998, 7735–7748.

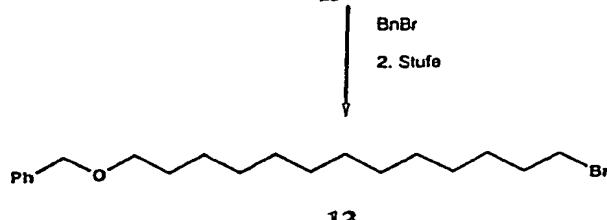
2. Stufe analog Literatur: Emde, U., Koert, U., Eur. J. Org. Chem. 2000, 1889–1904.

3. Stufe analog Literatur: Mancuso, A. J., Swem, D., Synthesis 1981, 165–185.

[0079] Für die 2. und die 3. Stufe gibt es alternative Ausführungsformen. Die 2. Stufe kann beispielsweise auch unter Einsatz von Benzylbromid in der Gegenwart von Ag<sub>2</sub>O durchgeführt werden, wobei Ausbeuten von ca. 50% erreicht werden. Die 3 Stufe kann alternativ mit PCC (Pyridiniumchlorochromat) erfolgen, mit Ausbeuten von ca. 69%.

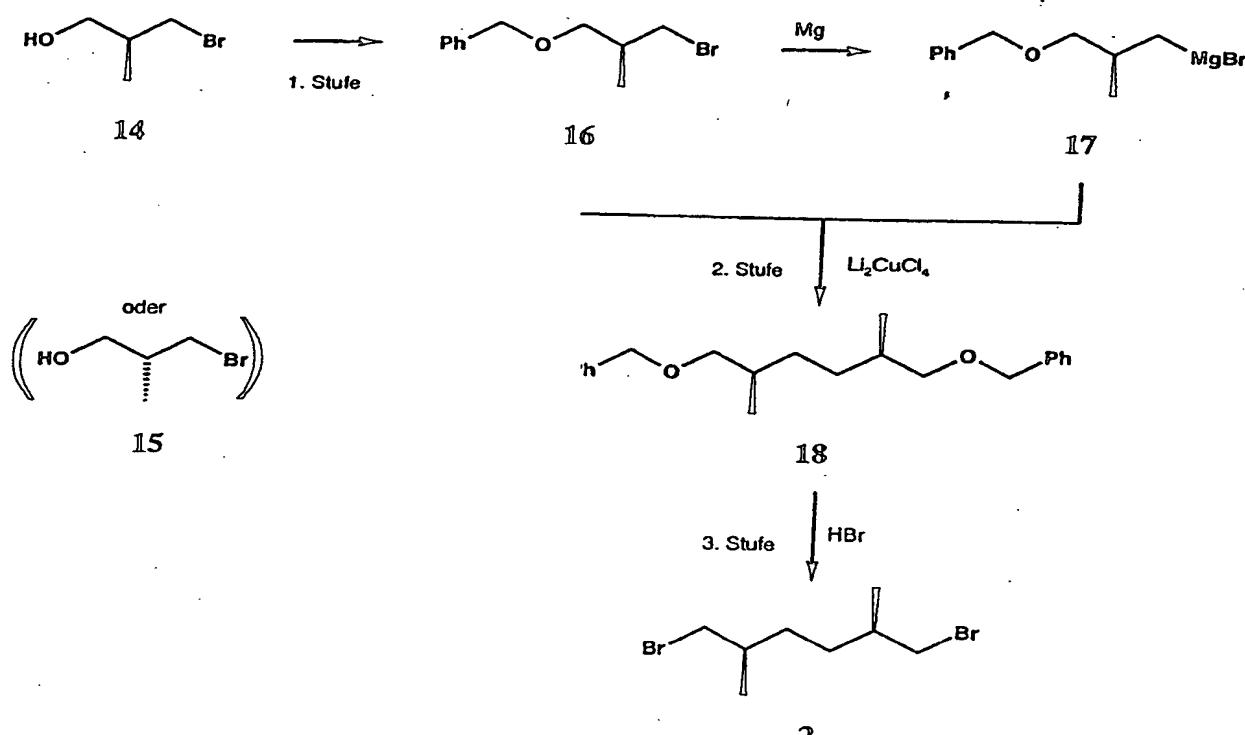
[0080] Ein alternativer Reaktionsweg ist die Umsetzung des monobenzylgeschützten Diols 11 zur Bromverbindung 13, die dann für die Kopplungsreaktion als Magnesiumcuprat aktiviert wird (Verbindung 7) (siehe 2.).





Ausbeute (1. Stufe): 83 %

2. Stufe analog Literatur: Cloux, R., Défaves, G., Fóti, K., Dutoit, J.-C., Kováts, E., *Synthesis* 1993, 909–919.



[0081] Die Hydroxylgruppe des chiralen Ausgangsmaterials 14 (Aldrich; beide Enantiomere 14 und 15) wird durch Einführung einer Benzylschutzgruppe oder einer vergleichbaren Schutzgruppe, wie einer Tetrahydropyranyl-, tert.-Buty-, tert.-Amyl- oder Triisopropylsilylgruppe geschützt. Anschließend wird die Bromverbindung 16 mit Magnesium aktiviert und in Gegenwart von Kupfer- und Lithiumchlorid mit einer weiteren Bromverbindung 16 (der gleichen oder dem Enantiomer) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie. Die Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure liefert die Dibromverbindung 2.

[0082] Literatur (Daten) (1. Stufe): Branca, Q., Fischli, A., Helv. Chim. Acta 1977, 60, 925-944.

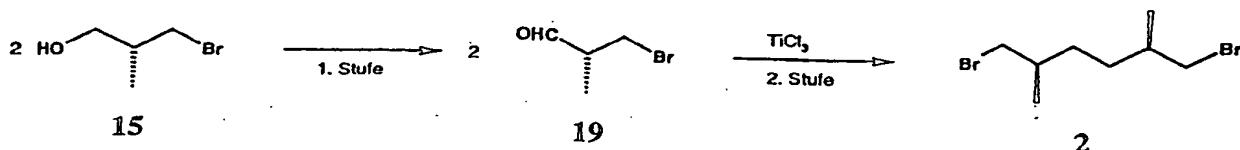
1. Stufe analog Literatur: Cloux, R., Défayes, G., Fóti, K., Dutoit, J.-C., Kováts, E., *Synthesis* 1993, 909–919. Oder: Voss, G., Gerlach, H., *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2294–2307.

2. Stufe analog Literatur: Volkmann, R., Davis, J. T., Meltz, G. N., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1767-1769.

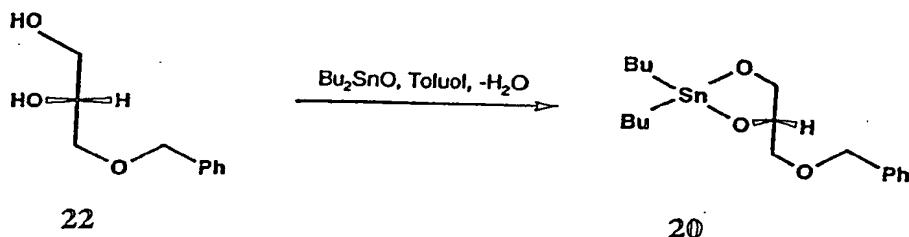
Oder: Tamura, M., Koch, J. *Synthesis* 1971, 303-305.

3. Stufe analog Literatur: Bhatt, M. V., Kulkarni, S. U., *Synthesis* 1983, 249–282.

[0083] Ein alternativer Reaktionsweg ist die Oxidation der Hydroxylgruppe der Verbindung 15 (auch hier können beide Enantiomere 14 und 15 eingesetzt werden) zur Aldehydfunktion. Die Dimerisierung erfolgt über eine McMurray-Kupplung mit Titantrichlorid und anschließender Hydrierung.



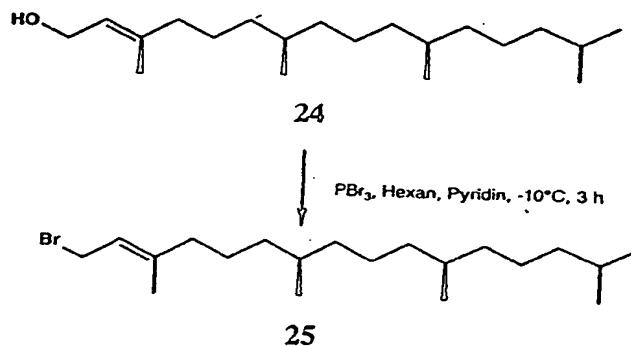
1. Stufe analog Literatur: Mancuso, A. J., Swem, D., *Synthesis* 1981, 165–185.  
 Oder: Pennings, M. L. M., Reinhoudt, D. N., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4043–4048.  
 Oder: Chari, R. V. J., Kozarich, J. W., *J. Org. Chem.* 1982, 47, 2355–2358.  
 2. Stufe analog Literatur: McMurray, J. E., *Chem. Rev.* 1989, 89, 1513–1524. Oder: Lenoir, D., *Synthesis* 1989, 883–897.



[0084] Die beiden freien Hydroxylgruppen von 3-O-Benzyl-sn-glycerol 22 (Sigma) werden mit Dibutylzinnoxid in Toluol am Wasserabscheider umgesetzt. Das Produkt 20 wird durch Kristallisation gereinigt.

Ausbeute: 67

Literatur: Yamauchi, K., Une, F., Tabata, S., Kinoshita, M.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1986, 765-770.



[0085] Phytol 24 (Merck) wird mit Phosphortribromid und n-Hexan und Pyridin zum Phytylbromid 25 umgesetzt.

Ausbeute: 91 %

Literatur: Yamauchi, K., Yamada, K., Kinoshita, M., Kamikawa, T., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 2088–2090.

[0086] Durch Variation der Kettenlänge, des Substitutionsmusters, der Stereochemie und der Anwesenheit oder Abwesenheit olefinischer Bindungen des oben gezeigten Edukts können weitere in der Synthese der vorliegenden Erfindung einsetzbare Einheiten erzeugt werden, die im endgültigen Tetraether den kurzen Ketten II entsprechen. Die rektive Bromgruppe kann alternativ durch Iod, Triflat oder Posylat ersetzt werden, was den Spielraum bei der Synthese erweitert.

[0087] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin ein Zwischenprodukt in Übereinstimmung mit Anspruch 13 zur Verfügung. Dieses Zwischenprodukt ist geeignet zum Einsatz bei der Synthese der erfindungsgemäßen Tetraether. Dieses Zwischenprodukt ist ein Schlüsseledukt bei der Synthese der erfindungsgemäßen Tetraether. Die beiden im Zwischenprodukt vorgesehenen Methylgruppen verleihen dem Tetraether die notwendige Starrheit, so dass keine U-förmige Konformation angenommen wird. Durch einfache Modifikationen bei der Synthese, die oben exemplarisch gezeigt ist, kann die isomere Konformation des Zwischenprodukts gesteuert werden, was die einfache Synthese von verschiedenen erfindungsgemäßen Tetraethern sichert.

[0088] Im folgenden werden beispielhaft einige Syntheseschritte einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gezeigt.

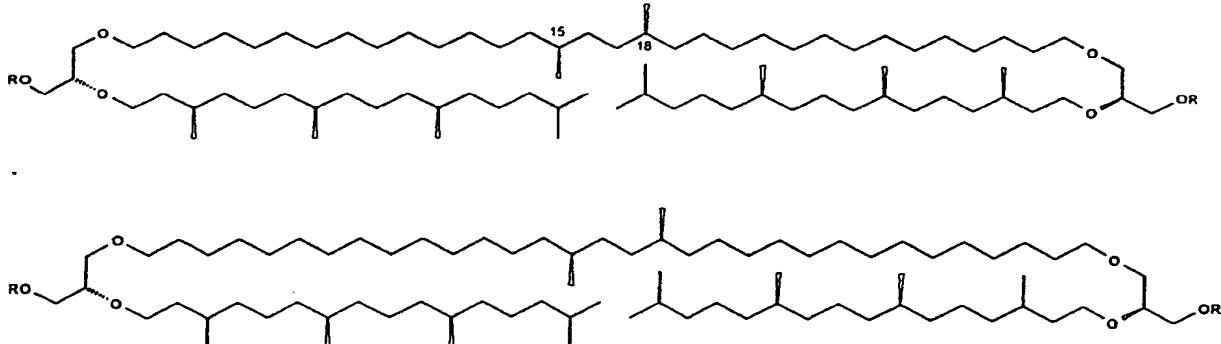
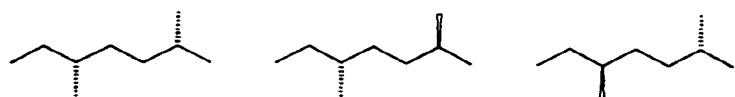
## Ausführungsbeispiel

## Experimenteller Teil

## Synthetischer Tetraether

## Bevorzugtes Zielmolekül:

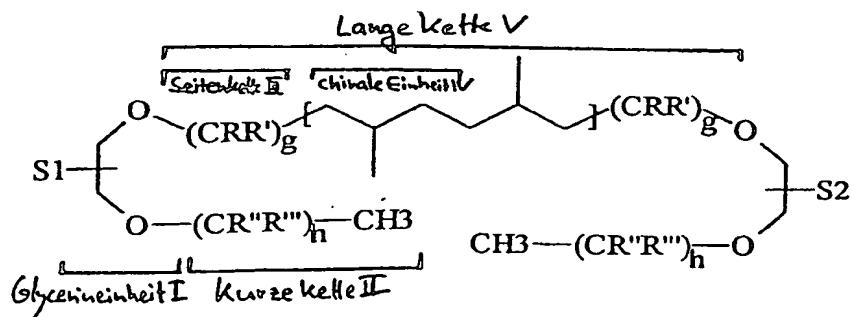
[0089]

[0090]  $R = H$  oder  $S^1, S^2$ [0091] Die 32er Kette kann um  $\pm 4$  C-Atome pro Kette variieren. Die Kette kann mit weiteren Methylgruppen substituiert sein. Folgende isomere Miteinheiten sind auch möglich:

[0092] Die weiteren Formeln beziehen sich nur noch auf den oben abgebildeten Tetraether 1. Andere Stereoisomere sind aber auf analogem Weg synthetisierbar. (Alle chiralen Ausgangsverbindungen sind auch als Enantiomere erhältlich.)

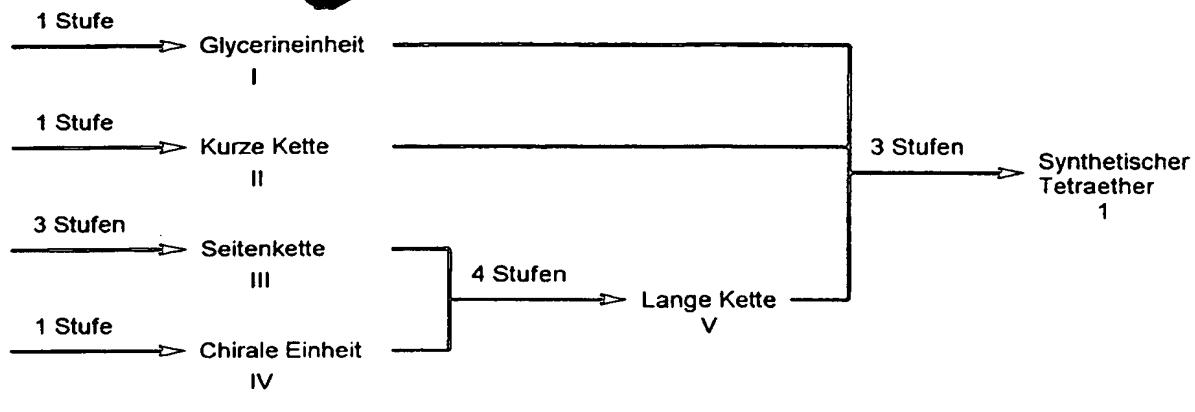
## Synthesestrategie:

[0093]



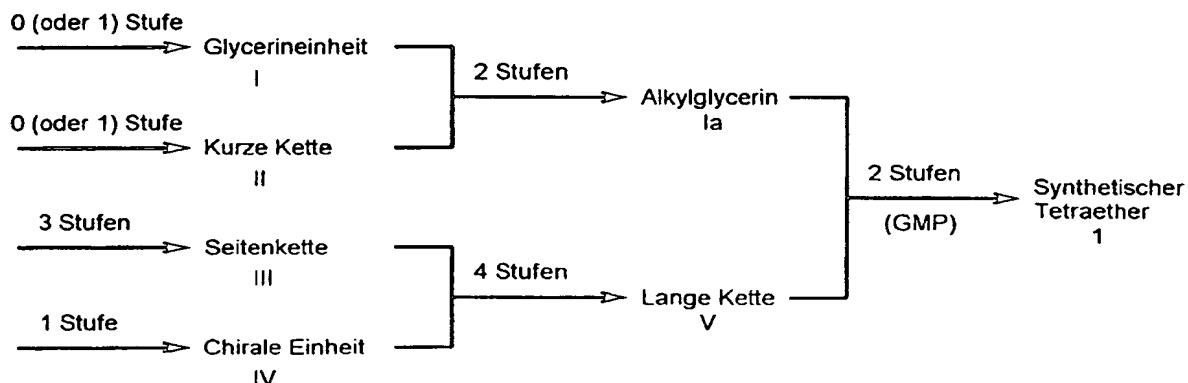
## Synthetischer Tetraether 1

[0094] Zunächst werden die vier Bausteine I-IV hergestellt. Aus III und IV wird die lange, membranspannende Kette V synthetisiert. Diese wird dann mit den Bausteinen I und II zu dem synthetischen Tetraether 1 zusammengefügt.



## Synthesestrategie

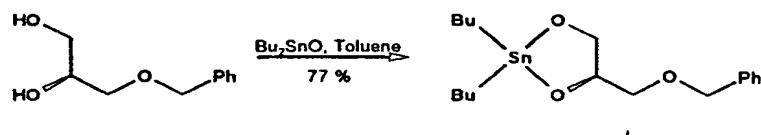
[0095] Alternativ kann wie vorstehend ausgeführt die Kopplung der langen Kette V mit dem Kopplungsprodukt (Alkylglycerin Ia) aus der Glycerineinheit I und den kurzen Ketten II erfolgen, um den synthetischen Tetraether 1 zu ergeben. Diese Synthesestrategie ist im folgenden skizziert.



## Synthesestrategie

## Synthese der vier Bausteine I–IV:

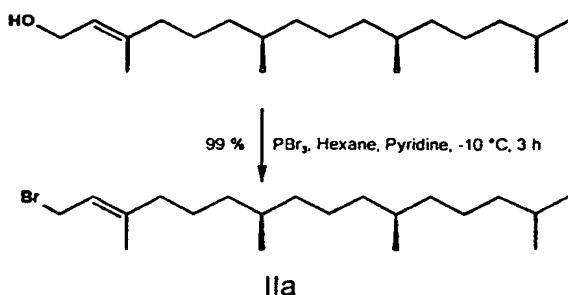
## 1. Synthese der Glycerineinheit I:



[0096] Literatur: K. Yamauchi, F. Une, S. Tabata, M. Kinoshita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1986, 765–770.

[0097] Die Enantiomere des Glycerinderivats sind ebenfalls käuflich erhältlich, so dass der synthetische Tetraether auch mit anderer Stereochemie im Kopfgruppenbereich hergestellt werden kann.

## 2. Synthese der kurzen Kette II:

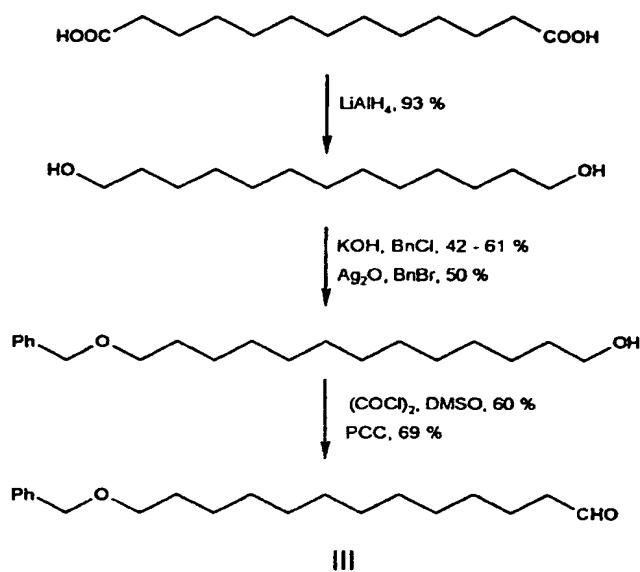


[0098] Literatur: K. Yamauchi, K. Yamada, M. Kinoshita, T. Kamikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 2088–2090.

[0099] Statt des Phytylbromids IIa können auch andere kurze Ketten (Aliphatische C-16-Ketten mit  $\pm 2$  C-Atomen) verwendet werden:

- gesättigt
- Br durch I, Triflat oder Tosylat ersetzt 0 bis 4 Methylgruppen, vorzugsweise in der im Zielmolekül 1 gezeigten Stereochemie

## 3. Synthese der Seitenketten III:



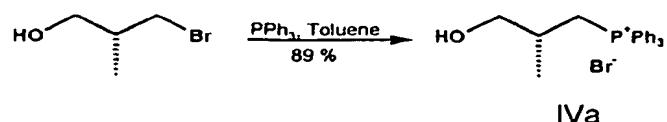
[0100] Literatur (1. Stufe): C. Girlanda-Junges, F. Keyling-Bilger, G. Schmitt, B. Luu, Tetrahedron 1998, 7735–7748.

1. Stufe: Alternativer Weg: Katalytische Hydrierung mit Wasserstoff.

## 4. Synthese der chiralen Einheit IV:

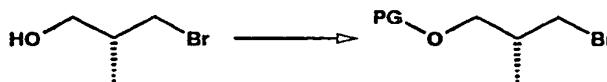
[0101] Beide Enantiomere der Ausgangsverbindung für die Synthese der chiralen Einheit sind käuflich erhältlich. Die folgenden Synthesen gehen immer von dem Enantiomer aus, dass zum oben abgebildeten Zielmolekül 1 führt. Die anderen Isomere lassen sich auf analogem Weg herstellen.

## 4.1 Synthese der chiralen Einheit IVa für die Wittig Reaktion (Weg 1):



[0102] Literatur: A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, B. C. Wang, Z. B. Xu, *Tetrahedron* 1984, 40, 2345– 2358.

4.2 Synthese der chiralen Einheit IVb für die Grignard-Reaktion (Weg 2 und 3):



IVb1



IVb2

[0103] PG = Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, tert-Amyl-, tert-Butyl-, Triisopropylsilyl-

[0104] Literatur (Daten) (PG = Benzyl-): Branca, Q., Fischli, A., *Helv. Chim. Acta* 1977, 60, 925– 944.

[0105] Analog Literatur (PG = Benzyl-): Cloux, R., Défayes, G., Fóti, K., Dutoit, J.-C., Kováts, E., *Synthesis* 1993, 909–919.

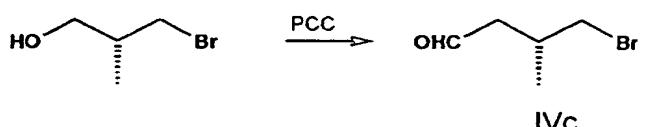
[0106] Literatur (PG = Tetrahydropyranyl-): J. A. Marshall, M. W. Andersen, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5851–5856.

[0107] Literatur (PG = tert-Amyl-): B. Figadére, X. Franck, A. Cavé, *Tetrahedron Letters* 1993, 34, 5893–5894.

[0108] Literatur (Daten) (PG = tert-Butyl-): Cohen, N., Eichel, W. F., Lopresti, R. J., Neicom, C., Saucy, G., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3505–3511.

[0109] Literatur (PG = Triisopropylsilyl-): S. V. Frye, E. L. Eliel, *Tetrahedron Letters* 1986, 27, 3223 –3226.

4.2 Synthese der chiralen Einheit IVc für die McMurry-Reaktion (Weg 4):



IVc

[0110] Analog Synthesevorschrift (siehe 3.) oder Literatur: Mancuso, A. J., Swem, D., *Synthesis* 1981, 165–185.

[0111] Die Oxidation mit PCC (Pyridiniumchlorochromat) kann auch mit anderen Oxidationsmitteln durchgeführt werden (z. B. Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid: Swern-Oxidation) (Synthesevorschrift siehe 3.)

Synthese der langen, membranspannenden Kette V:

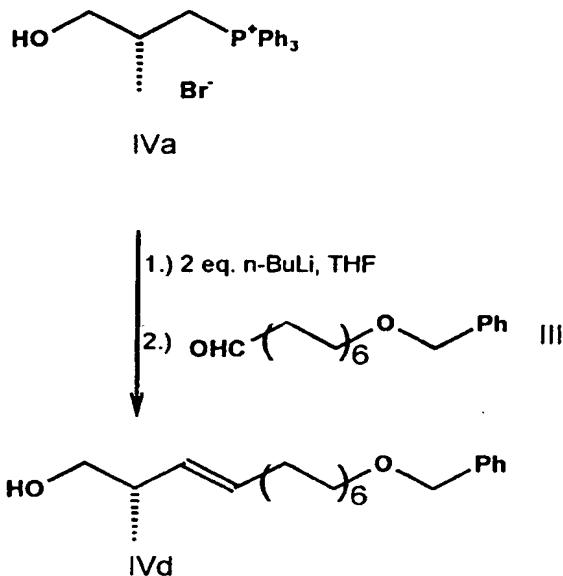
[0112] Für die Synthese der langen Kette bieten sich verschiedene Synthesewege an. Die Synthesen, die unter 1. und 2. beschrieben sind, verlaufen über die „halbe“ lange Kette IVd, während die Synthesen unter 3. und 4. über die dimerisierte chirale Mitteleinheit IVe verlaufen.

[0113] Alle vier möglichen Wege führen zu der langen Kette V:

1. Die chirale Mitteleinheit IVa wird mit der Seitenkette III über eine Wittig-Reaktion (Weg 1) zur „halben“ langen Kette IVd gekoppelt (siehe 5.1). Die „halbe“ lange Kette IVd wird dann zur langen Kette V über eine McMurry-Reaktion (Weg A) (siehe 5.3) oder eine Grignard-Reaktion (Weg B) (siehe 5.4) dimerisiert.
2. Die chirale Mitteleinheit IVb1 wird mit der Seitenkette III über eine Grignard-Reaktion (Weg 2) zur „halben“ langen Kette IVd gekoppelt (siehe 5.2). Die „halbe“ lange Kette IVd wird dann zur langen Kette V über eine McMurry-Reaktion (Weg A) (siehe 5.3) oder eine Grignard-Reaktion (Weg B) (siehe 5.4) dimerisiert.
3. Die chirale Mitteleinheit IVb2 wird über eine Grignard-Reaktion (Weg 3) (siehe 5.5) dimerisiert. Das Dimer IVe wird dann über eine Grignard-Reaktion (Weg C) (siehe 5.7) oder eine Wittig-Reaktion (Weg D) (siehe 5.8) mit den Seitenketten III zur langen Kette V gekoppelt.
4. Die chirale Mitteleinheit IVc wird über eine McMurry-Reaktion (Weg 4) (siehe 5.6) dimerisiert. Das Dimer IVe wird dann über eine Grignard-Reaktion (Weg C) (siehe 5.7) oder eine Wittig-Reaktion (Weg D) (siehe 5.8) mit den Seitenketten III zur langen Kette V gekoppelt.

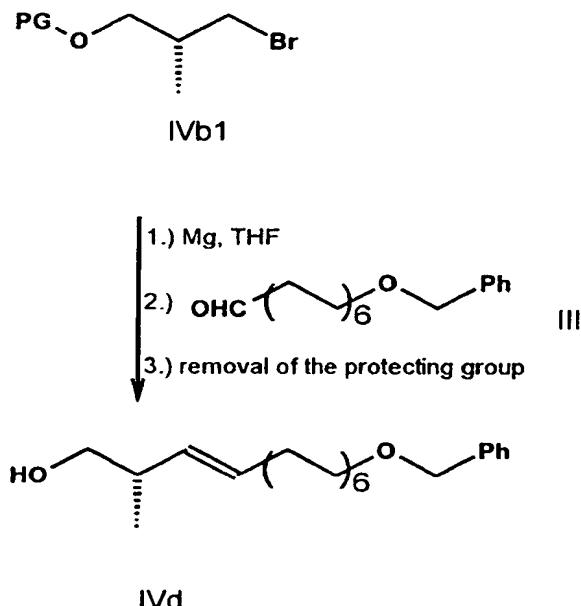
## 5. Synthese der langen Kette (V):

5.1 Synthese der „halben“ langen Kette IVd aus der chiralen Einheit IVa (Weg 1, Wittig-Reaktion):



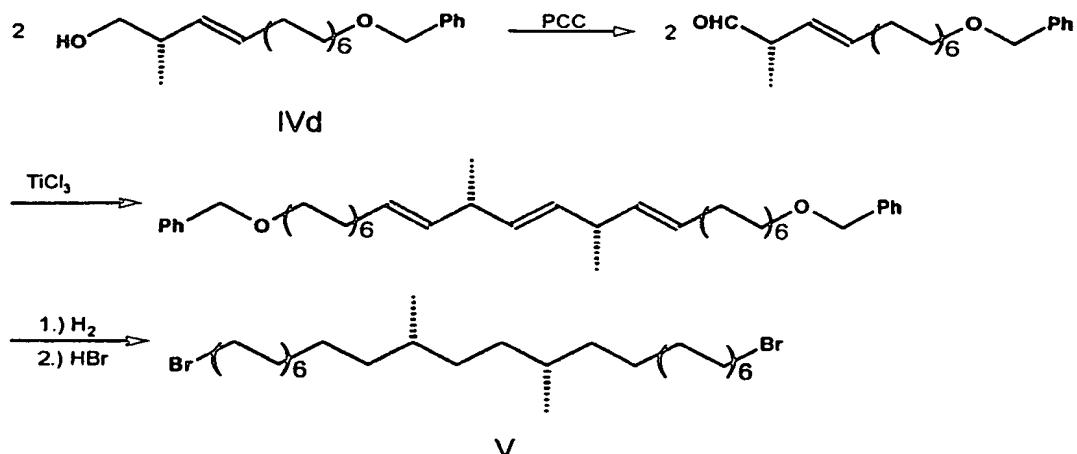
[0114] Bei Schritt 1 kann das n-BuLi (n-Butyllithium) auch durch andere Basen (z. B. NaH, KH) ersetzt werden.

5.2 Synthese der „halben“ langen Kette IVd aus der chiralen Einheit IVb1 (Weg 2, Grignard-Reaktion):



[0115] PG = Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, tert-Amyl-, tert-Butyl-, Triisopropylsilyl-  
 [0116] Analog Literatur: Cohen, N., Eichel, W. F., Lopresti, R. J., Neicom, C., Saucy, G., J. Org. Chem. 1976, 41, 3505–3511.

## 5.3 Synthese der langen Kette V aus den „halben“ Ketten IVd (Weg A, McMurry-Reaktion):



1. Stufe: Synthesevorschrift siehe Anhang.

Die Oxidation mit PCC (Pyridiniumchlorochromat) kann auch mit anderen Oxidationsmitteln durchgeführt werden (z. B. Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid: Swern-Oxidation) (Synthesevorschrift siehe 3.)

2. Stufe analog Literatur: J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, J. Org. Chem. 1989, 54, 3748–3749.

Bei der McMurry-Reaktion können verschiedene Reduktionsmittel verwendet werden:

$TiCl_3/Zn$ ,  $TiCl_4/Zn$ ,  $TiCl_3/K$ ,  $TiCl_3/Li$ ,  $TiCl_3/LiAlH_4$ . Vorzugsweise:  $TiCl_3(DME)_{1,5}/Zn-Cu$  oder  $TiCl_3/Zn-Cu$ .

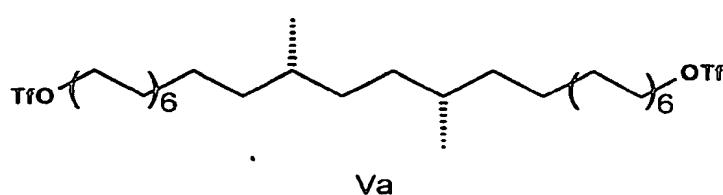
Literatur: J. E. McMurry, Chem. Rev. 1989, 89, 1513–1524.

D. Lenoir, Synthesis 1989, 883–897.

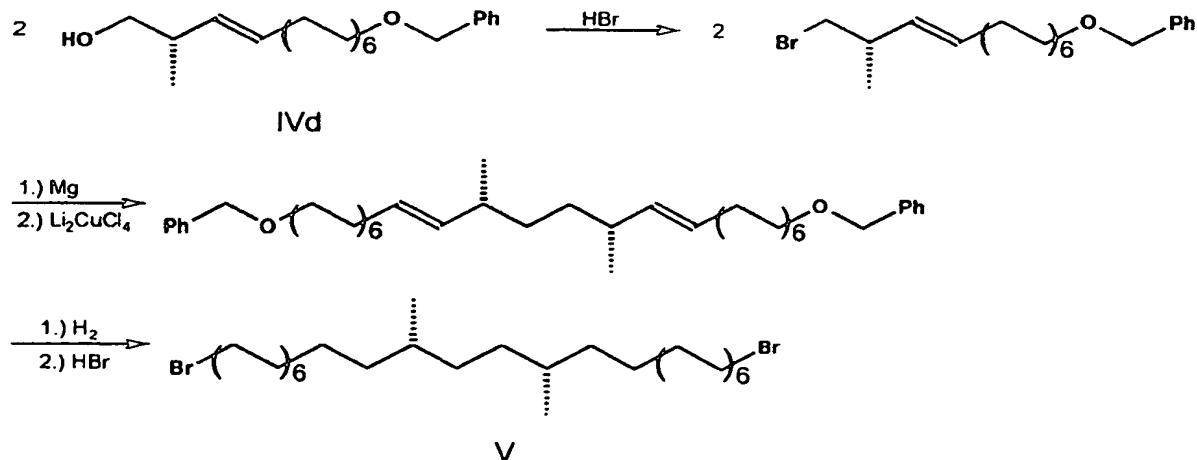
J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees, L. R. Krepki, J. Org. Chem. 1978, 43, 3255–3266.

3. Stufe: Katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, Synthesis 1978, 771–773.

[0117] Statt des Dibromids der langen Kette V kann auch das Ditriflat (bzw. das Diiodid oder das Ditosylat) der langen Kette Va für die weiteren Kopplungreaktionen eingesetzt werden: Literatur: G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 64, 3139–3150.

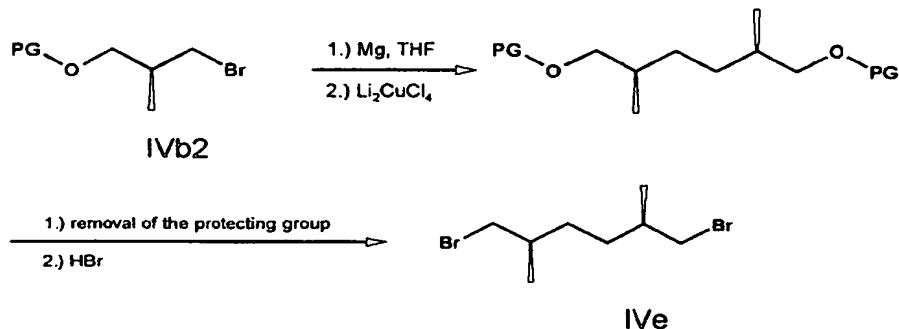


## 5.4 Synthese der langen Kette V aus den „halben“ Ketten IVd (Weg B, Grignard-Reaktion):



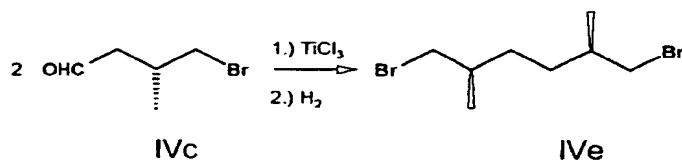
1. Stufe analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* 1978, 771–773.
2. Stufe analog Literatur: Volkmann, R., Davis, J. T., Meltz, C. N., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1767–1769.  
Oder: Tamura, M., Koch, J., *Synthesis* 1971 303–305.
3. Stufe analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* 1978, 771–773. Bzw. Literatur zum Diflafat der langen Kette Va: G. Lecollinet, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3139–3150.

5.5 Synthese der langen Kette V über Dimerisierung der chiralen Einheit IVb2 mit anschließender Kopplung mit III (Weg 3, Grignard-Reaktion):



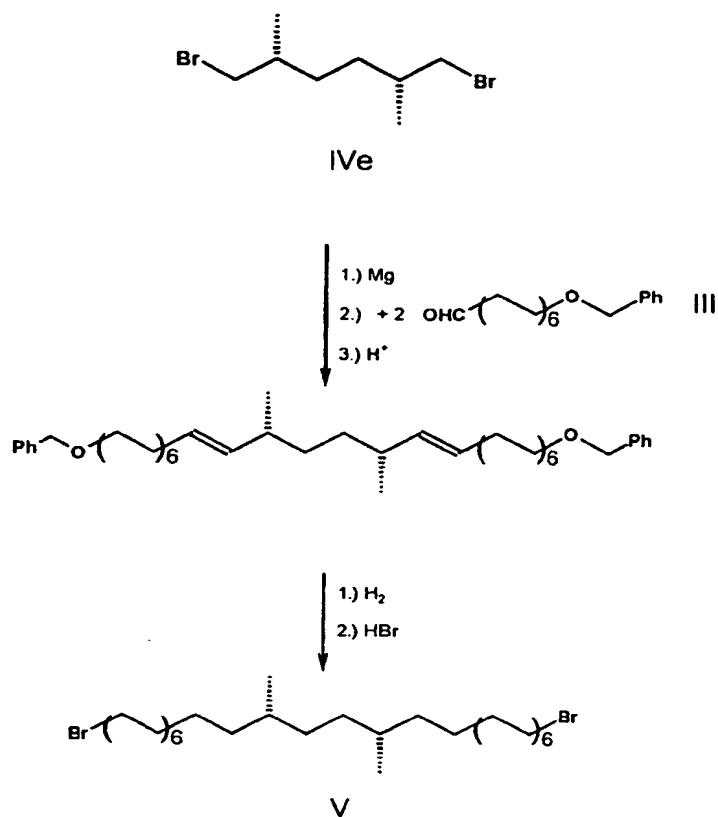
[0118] PG = Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, tert-Amyl-, tert-Butyl-, Triisopropylsilyl-  
 1. Stufe analog Literatur: Volkmann, R., Davis, J. T., Meltz, C. N., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1767–1769.  
 Oder: Tamura, M., Koch, J., *Synthesis* 1971 303–305.  
 2. Stufe analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* 1978, 771–773.

5.6 Synthese der langen Kette V über Dimerisierung der chiralen Einheit IVc mit anschließender Kopplung mit III (Weg 4, McMurry-Reaktion):



[0119] Analog Literatur: J. E. McMurry, T. Lectka, J. G. Rico, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3748–3749.

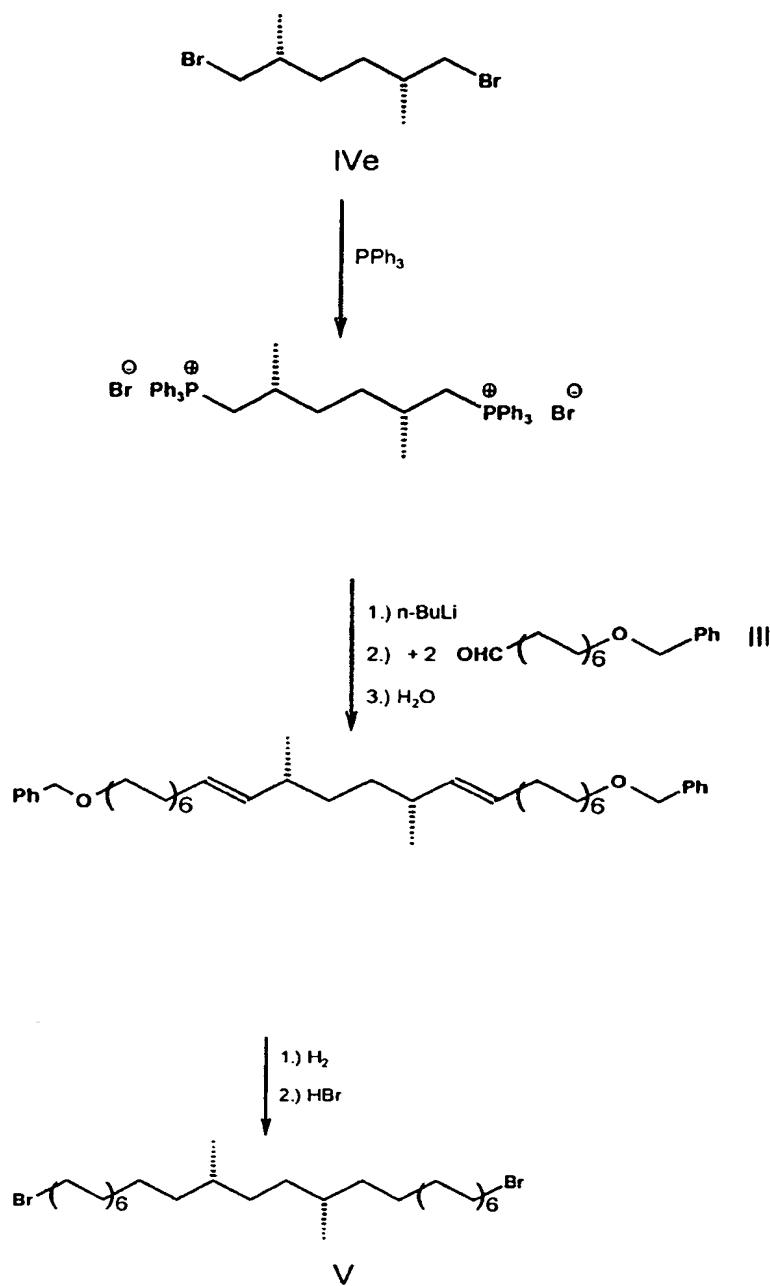
5.7 Synthese der langen Kette V durch Umsetzung der dimerisierten chiralen Einheit IVe mit den Seitenketten III (Weg C, Grignard-Reaktion):



1. Stufe analog Literatur: Cohen, N., Eichel, W. F., Lopresti, R. J., Neicom, C., Saucy, G., J. Org. Chem. 1976, 41, 3505–3511.

2. Stufe analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, Synthesis 1978, 771–773. Bzw. Literatur zum Ditriflat der langen Kette Va: G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 64, 3139–3150.

## 5.8 Synthese der langen Kette V durch Umsetzung der dimerisierten chiralen Einheit IVe mit den Seitenketten III (Weg D, Wittig-Reaktion):



1. Stufe analog Literatur: A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, B. C. Wang, Z. B. Xu, *Tetrahedron* 1984, 40, 2345 – 2358.

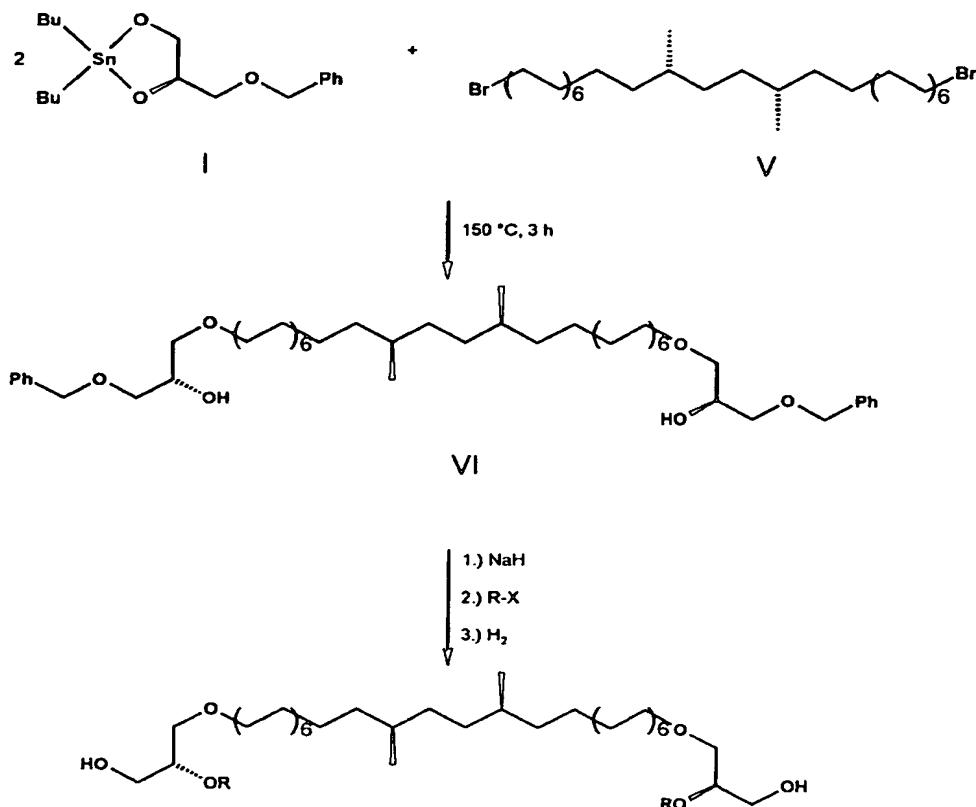
2. Stufe analog beiliegender Synthesevorschrift (siehe 5.1) bzw. Literatur der 1. Stufe.

3. Stufe analog Literatur: D. Landini, F. Montanari, F. Rolla, *Synthesis* 1978, 771–773. Bzw. Literatur zum Ditriflat der langen Kette Va: G. Lecollinet, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3139–3150.

## Synthese des synthetischen Tetraethers:

## 6. Kopplung der Glycerineinheiten, kurzen Ketten und langen Ketten zum synthetischen Tetraether 1

## 6.1 Kopplung der Glycerineinheiten 1 mit der langen Kette V und anschließend mit den kurzen Ketten II



[0120] R = Kurze Kette II, bevorzugt Phytylkette IIa

[0121] X = Br, I, Triflat, Tosylat

## Synthetischer Tetraether 1

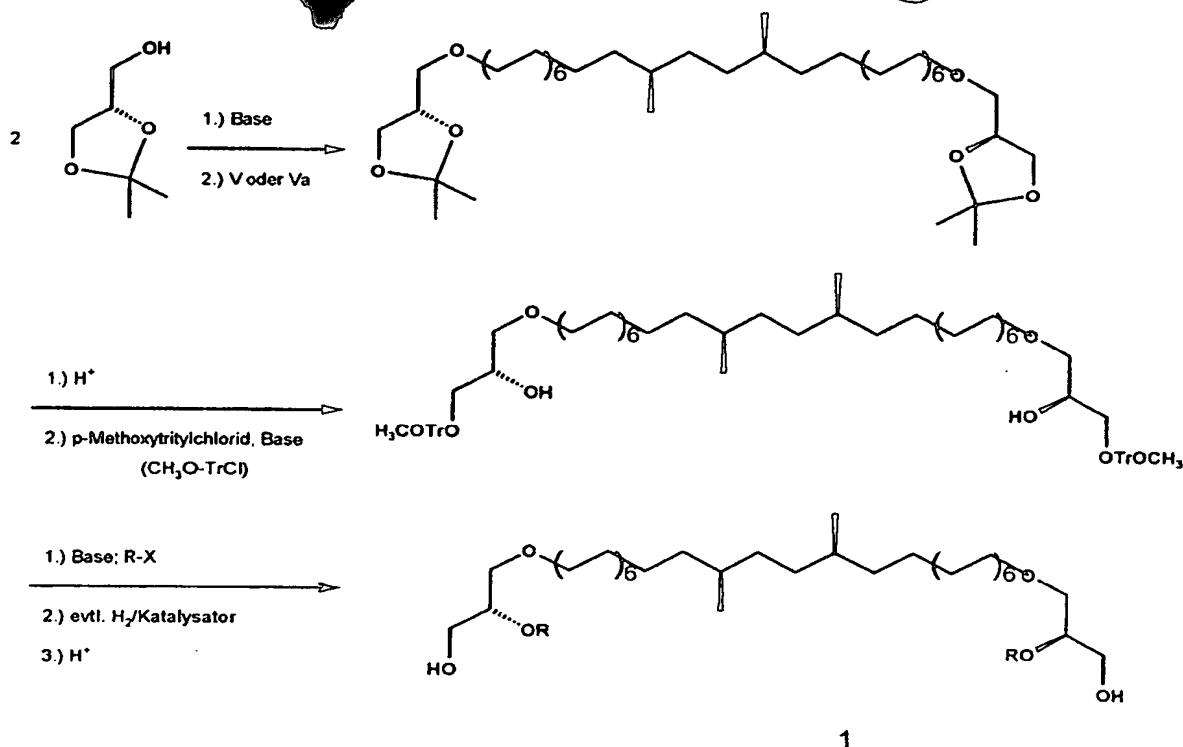
1. Stufe analog Literatur: Yamauchi, K., Moriya, A., Kinoshita, M., Biochim. Biophys. Acta 1989, 1003, 151–160. Statt der Zinnverbindung I kann auch das Mono- bzw. Dinatriumsalz des Benzylglycerins eingesetzt werden.

Statt des Dibromids V kann auch das Ditriflat, Düodid oder Ditosylat für die Kopplung eingesetzt werden.

2. Stufe analog Literatur: Yamauchi, K., Yamada, K., Kinoshita, M., Kamikawa, T., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 2088–2090.

## 6.2 Kopplung eines Glycerinderivates mit der langen Kette V und anschließend mit den kurzen Ketten II

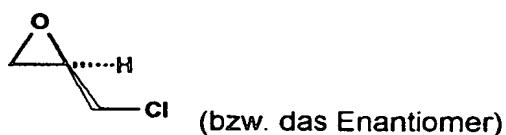
[0122] Die Glycerineinheit I kann auch durch andere Glycerinderivate ersetzt werden: (Analog Literatur: G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 64, 3139–3150. Oder: K. Yamauchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989, 62, 969–971.)



R = Kurze Kette II, bevorzugt Phytylkette IIa  
 X = Br, I, Triflat, Tosylat

### 6.3 Kopplung eines Glycerinderivates mit der langen Kette V und anschließend mit den kurzen Ketten II

[0123] Ein weiteres mögliches Glycerinderivat als Ausgangsverbindung (Analog Literatur: G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 64, 3139–3150.) ist das Epichlorhydrin:

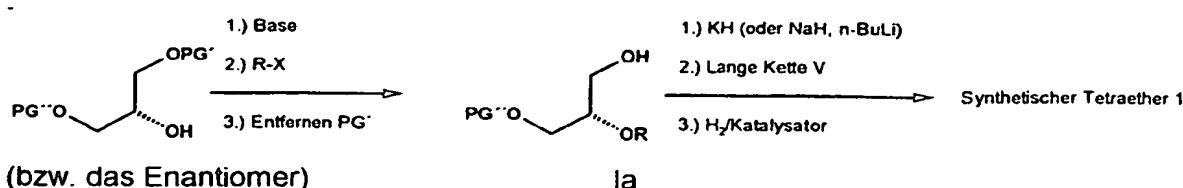


[0124] Das Epichlorhydrin wird zunächst mit einer Base versetzt (z. B. NaOH) und anschließend mit dem Diol der langen Kette V umgesetzt. In der 2. Stufe wird das Epoxid mit einer Base und Allylalkohol geöffnet und schließlich in der 3. Stufe, analog den oben gezeigten Synthesen, mit den kurzen Ketten II gekoppelt. Nach Entfernen der Allylether-Schutzgruppen wird der synthetische Tetraether 1 erhalten.

#### 6.4 Kopplung eines Glycerinderivates mit den kurzen Ketten II und anschließend mit der langen Kette V.

[0125] Die Kopplung der Glycerineinheit mit der langen Kette und den kurzen Ketten kann auch in anderer Reihenfolge erfolgen:

Zuerst wird ein Glycerinderivat (die beiden primären Hydroxylgruppen sind durch zwei verschiedene Schutzgruppen geschützt) mit der kurzen Kette II zum Glycerinderivat Ia umgesetzt. Das Produkt Ia wird dann anschließend mit der langen Kette V zum Endprodukt, dem synthetischen Tetraether 1 gekoppelt.



[0126] PG' = Benzyl-, terf-Butyldimethylsilyl-, Trityl-, tert-Butyldiphenylsilyl-

PG" = Benzyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Trityl-, tert-Butyldiphenylsilyl-  
 PG' ≠ PG"

R = Kurze Kette II

X = Bromid, Tosylat, Triflat, Iodid

[0127] Synthese des Glycerinderivates Ia:

Literatur: R. I. Duclos, Chem. Phys. Lipids 1993, 66, 167–170.

B. Raguse, Tetrahedron Letters 2000, 41, 2971–2974.

T. Aoki, J. Org. Chem. 1985, 50, 5634–5636.

Oder analog: G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 64, 3139–3150.

Umsetzung von Ia mit V:

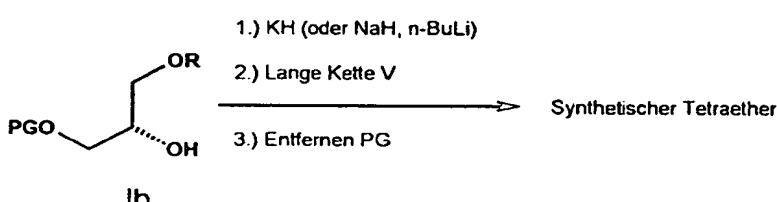
Analog Literatur: B. Raguse, Tetrahedron Letters 2000, 41, 2971–2974.

G. Lecollinet, J. Org. Chem. 1999, 3139–3150.

### 6.5 Kopplung eines Glycerinderivates mit den kurzen Ketten II und anschließend mit der langen Kette V

[0128] Werden die kurzen Ketten II an die primären Hydroxylgruppen der Glycerineinheiten und nicht an die sekundären substituiert, so erhält man das Glycerinderivat Ib:

C. J. Burns, Aust. J. Chem. 1999, 52, 387–394.



[0129] PG = Benzyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, Trityl-, tert-Butyldiphenylsilyl-  
 R = Kurze Kette II

[0130] Synthese des Glycerinderivates Ib:

Literatur: C. J. Burns, Aust. J. Chem. 1999, 52, 387–394. (PG=H)

P. N. Guivisalsky, R. Bittmann, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 3077–3079.

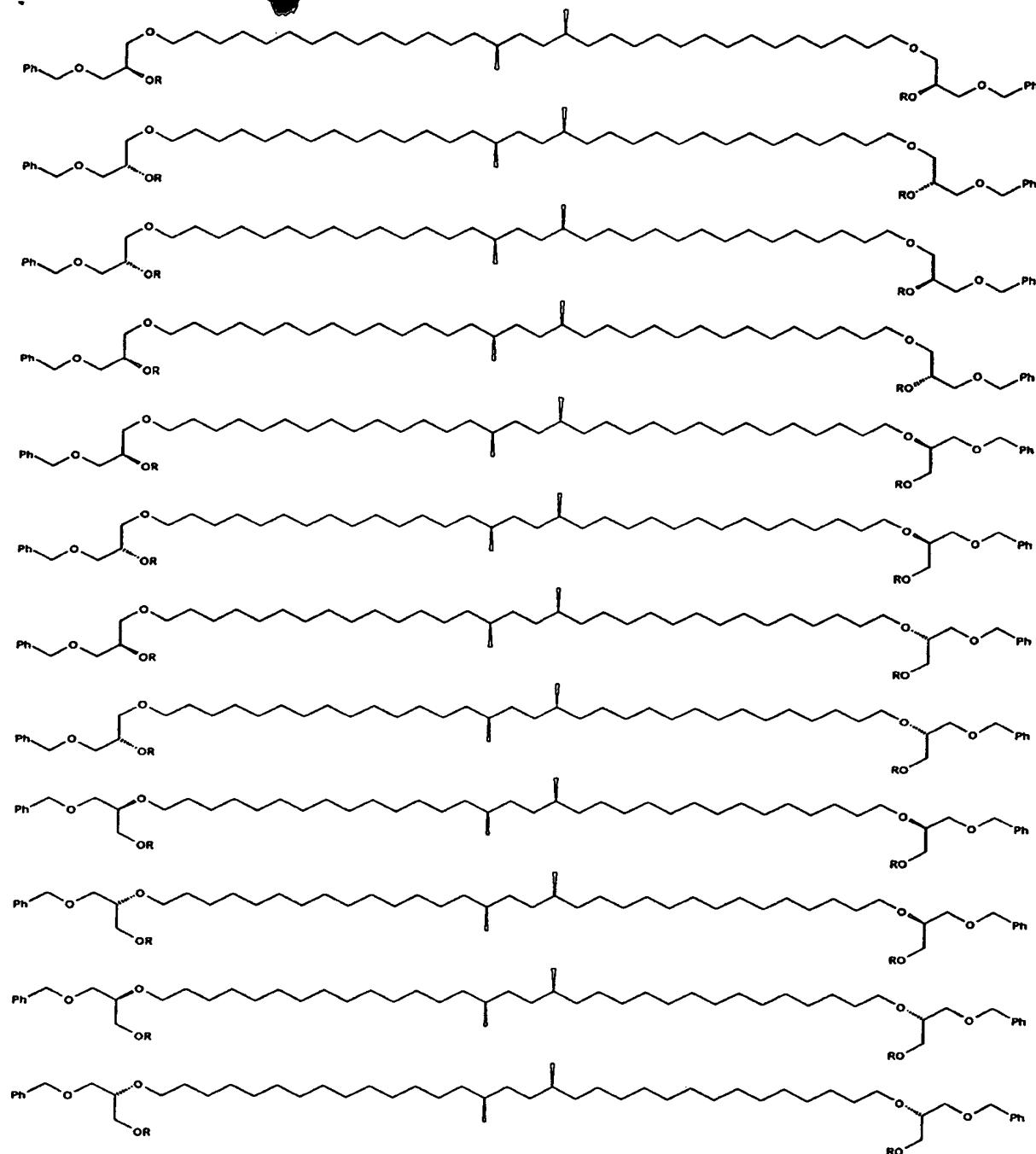
A. B. Mikkilineni, J. Org. Chem. 1988, 53, 6005–6009.

Umsetzung von Ib mit V: Analog siehe Kap. 6.4

[0131] Die Verbindung Ib lässt sich auch durch Umsetzung der Glycerineinheit I mit den kurzen Ketten II oder durch Umsetzung der Mono- bzw. Dinatriumverbindung des Benzylglycerins mit der kurzen Kette II herstellen.  
 Literatur: K. Yamauchi, Biochem. Biophys. Acta 1996, 1283, 163–169.

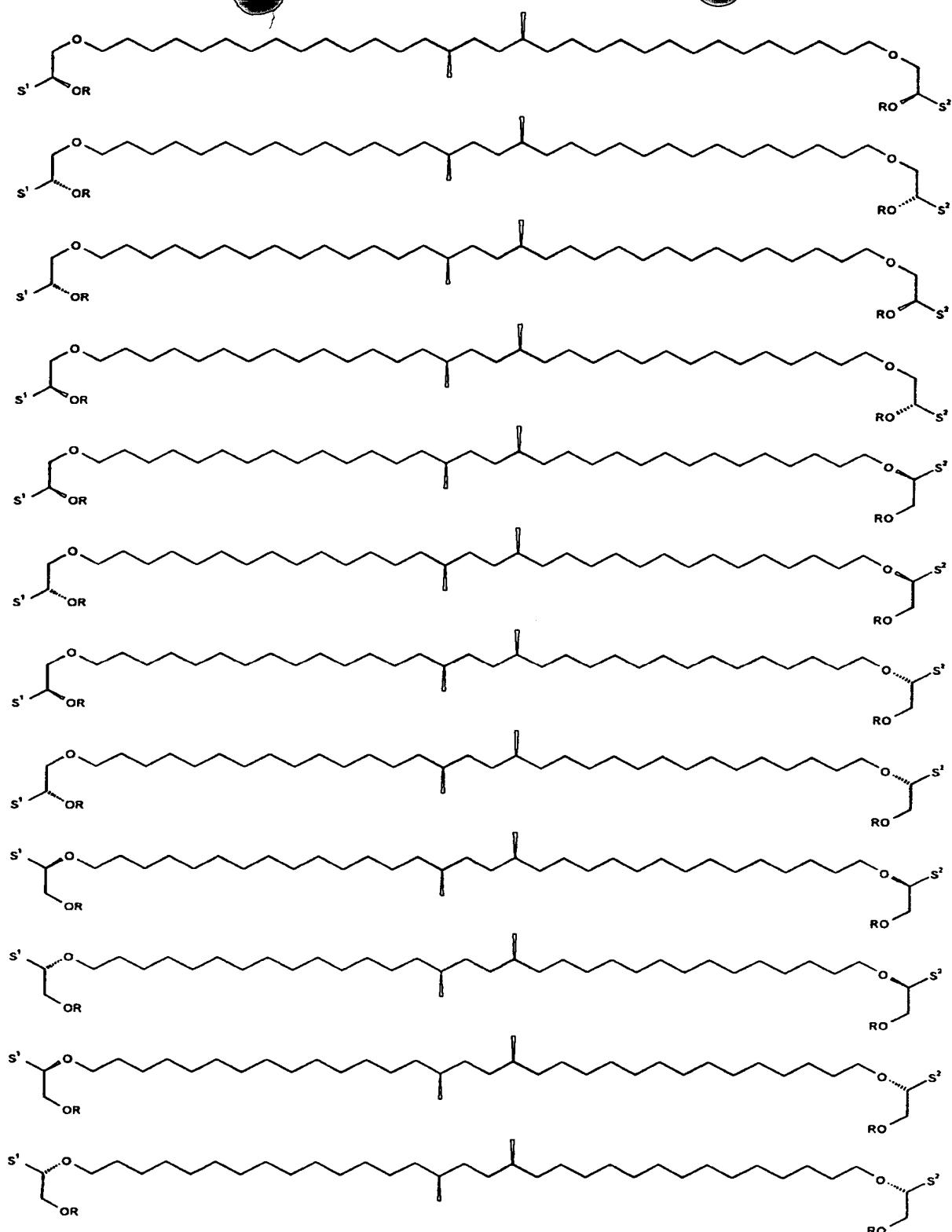
### 6.6 Isomere des synthetischen Tetraethers

[0132] Je nach Stereochemie des Glycerinderivates, dass für die Kopplung verwendet wird und je nachdem in welcher Reihenfolge die Phytylketten und die lange Kette an das Glycerinderivat gekoppelt wird lassen sich folgende Isomere des synthetischen Tetraethers herstellen, die über Kieselgelchromatographie getrennt werden können:

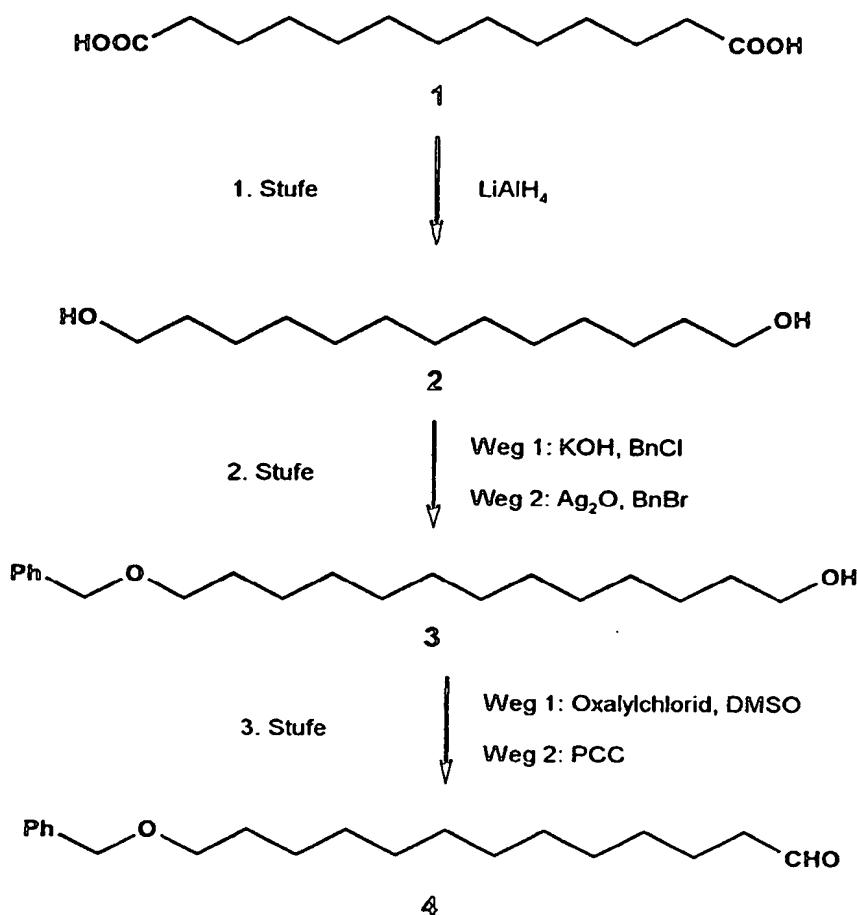


R = Kurze Kette II Synthetischer Tetraether

[0133] In allgemeinerer Form lassen sich die zu synthetisierenden Verbindungen auch wie folgt darstellen.



## Synthesevorschriften für 13-Benzylxyloxy-1-tridecanal:



## 1.1 Synthese des 1,13-Tridecanediols (2)

[0134] 9.00 g (36.8 mmol) 1,13-Tridecanedioic acid (Merck, > 96%, zur Synthese) (1) werden unter Rühren und unter Stickstoffatmosphäre in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In einem Zweihalsrundkolben werden 2.90 g (76.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (Merck, ca. 97%, zur Synthese), suspendiert in 180 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Zu der Suspension wird innerhalb von 4 h die Tridecanedioirolelösung zugetropft. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird der Ansatz über Nacht gerührt (aus technischen Gründen wurde über Nacht gerührt, laut Literatur reichen 2 h).

[0135] Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei 0°C sehr langsam zu einer di-Kaliumtartratlösung (ca. 100 ml Eis, 240 ml 10%ige di-Kaliumtartratlösung) getropft (ca. 2–3 h). Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird durch Zugabe von ca. 50 ml tert-Butylmethylether die Phasentrennung eingeleitet. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird fünf mal mit je 100 ml tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird entweder durch Lyophilisation oder im Hochvakuum 20 h getrocknet. Das wasserfreie Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 7.39 g (93%), farbloser Feststoff.

IR( $\text{NaCl}$ ):  $\tilde{\nu} = 3293 \text{ cm}^{-1}$  (O-H), 2916, 2848(C-H, Aliphat.), 1462(C-H), 1070(C-O).

MS( $\text{Cl}^+$ ): theoretische Masse: 216.367;  $m/z$ : 217.32[M+1].

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHZ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.2(\text{m}_c, 18 \text{ H}, \text{CH}_2), 1.5(\text{m}_c, 4 \text{ H}, \text{CH}_2), 1.64(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{OH}), 3.61(\text{t}, J = 6.5 \text{ Hz}, 4 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-O})$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (270 MHZ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.7, 29.4, 29.5, 29.5, 32.8(11 \text{ C}, \text{CH}_2), 63.0(2 \text{ C}, \text{CH}_2)$ .

Literatur: Girlanda-Junges, C., Keyling-Bilger, F., Schmitt, G., Luu, B., Tetrahedron 1998, 7735–7748.

## 1.2 Synthese des 13-Benzylxyloxy-tridecan-1-ol (3): Weg 1

[0136] 2.50 g (11.6 mmol) 1,13-Tridecandiol (2) und 675 mg (12.0 mmol) gepulvertes wasserfreies Kaliumhydroxid (Merck, ca. 85 %, zur Synthese) werden unter Stickstoffatmosphäre mit 1.32 µl (1.45 mg) (11.5 mmol) Benzylchlorid (Merck, > 99 %, zur Synthese) versetzt. Die Reaktionsmischung wird zügig auf 110 °C erhitzt und 5 h bei der Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen (45 min) wird das Reaktionsgemisch in je 20 ml Chloroform und Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird fünf mal mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

[0137] Der Feststoff wird in ca. 5 ml Chloroform gelöst und durch Kieselgelchromatographie (140 g Kieselgel, Merck, 0.04–0.063 mm) gereinigt:

## Fließmittel:

- 1) Petrolether 60–95°C/terf-Butylmethylether (5:1) (Elution des Nebenprodukts).
- 2) Petrolether 60–95°C/terf-Butylmethylether (1:1) (Elution des Produkts).

[0138] Der Chromatographieverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt:

Fließmittel: Petrolether 60–95°C/terf-Butylmethylether (1:1).

Nebenprodukt:  $R_f$  = 0.80

Produkt:  $R_f$  = 0.26

Ausbeute: 1.49–2.17 g (42–61 %), farbloses Öl (Raumtemperatur).

IR(NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3271 cm<sup>-1</sup> (O-N), 3031(C-H, Aryl), 2918, 2849(C-H, Aliphat.), 1463, 1454 (C-H), 1107, 1074 (C-O).

MS (Cl<sup>+</sup>): theoretische Masse: 306,492: m/z = 307.4[M+1].

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.2(m<sub>c</sub>, 18 H, CH<sub>2</sub>), 1.5(m<sub>c</sub>, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.44(t, J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3.60(t, J = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-OH), 7.3(m<sub>c</sub>, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR(400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.7, 26.1, 29.4, 29.5, 29.7, 32.8 (11 C, CH<sub>2</sub>), 63.0(1 C, CH<sub>2</sub>-OH), 70.5 (1 C, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 72.8(1 C, O-CH<sub>2</sub>-Ar), 126.9, 127.4, 127.6, 128.3, 128.5, 130.3(6 C, ArC).

## 1.3 Synthese 13-Benzylxyloxy-tridecan-1-ol (3): Weg 2

[0139] 236 mg (1.09 mmol) 1,13-Tridecandiol (2) werden unter Stickstoffatmosphäre in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert, mit 205 mg (1.20 mmol) Benzylbromid (Merck, > 99 % zur Synthese) und 372 mg (1.61 mmol) Silberoxid (Merck, 99+) versetzt und 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 15 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird fünf mal mit je 20 ml tert-Butylmethylether extrahiert (eventuell ausgefallenes Silberoxid kann abfiltriert werden). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

[0140] Der Feststoff wird in ca. 1 ml Chloroform gelöst und durch Kieselgelchromatographie (50 g Kieselgel (3 × 15 cm), Merck, 0.04–0.63 mm) gereinigt:

## Fließmittel:

- 1) Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (5:1) (Elution des Nebenprodukts).
- 2) Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (1:1) (Elution des Produkts).

[0141] Der Chromatographieverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt:

Fließmittel: Petrolether 60–95°C/terf-Butylmethylether (1:1).

Nebenprodukt:  $R_f$  = 0.80

Produkt:  $R_f$  = 0.26

Ausbeute: 167 mg (50 %), farbloses Öl (Raumtemperatur).

## 1.4 Synthese 13-Benzylxyloxy-tridecan-1-al (4): Weg 1

[0142] 80.0 µl (120 mg) (945 µmol) Oxalylchlorid (Fluka, ca. 9 %, reinst), gelöst in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan, werden unter Stickstoffatmosphäre mit einer Isopropanol-Trockeneismischung auf ca. -60 bis -70°C gekühlt. Die Lösung wird mit 136 µl (150 mg) (1.92 mmol) Dimethylsulfoxid (Aldrich, wasserfrei, 99.9 %), gelöst in 200 µl wasserfreiem Dichlormethan, versetzt. Der Ansatz wird 2 min bei der Temperatur gerührt und anschließend mit einer Eis-Kochsalz-Mischung bei ca. -10°C gekühlt. Die Reaktionsmischung wird mit 123 mg (401 µmol) 13-Benzylxyloxy-1-tridecanol (3), gelöst in 400 µl wasserfreiem Dichlormethan, versetzt und 15 min

gerührt. Anschließend wird der Ansatz langsam mit 280 µl (204 mg) (2.02 mmol) Triethylamin (frisch destilliert von KOH) versetzt und weitere 5 min gerührt.

[0143] Nachdem sich der Ansatz unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt hat (30 min), wird er mit 3 ml Wasser hydrolysiert und mit 10 ml Chloroform versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird drei mal mit je 2 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils mit je 10 ml 1%iger Salzsäure, 5%iger Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

[0144] Der Feststoff wird durch eine Kieselgelchromatographie (10 g Kieselgel (3 × 18 cm), Merck, 0.04–0.63 mm) gereinigt:

Fließmittel: Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (1:1)

Der Chromatographieverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt:

Fließmittel: Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (1:1)

Nebenprodukt:  $R_f = 0.67$

Produkt:  $R_f = 0.56$

Ausbeute: 73.6 mg (60%), farbloses Öl (Raumtemperatur).

IR(NaCl):  $\tilde{\nu} = 3087 \text{ cm}^{-1}$ , 3063, 3030 (C-H, Aryl), 2926, 2853 (C-H, Aliphat.), 1726 (C=O, Aldehyd), 1454 (C-H), 1102 (C-O).

MS (Cl<sup>+</sup>): theoretische Masse: 304,476; m/z = 305,5[M+1].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.3$ (m, 16 H, CH<sub>2</sub>), 1.6(mc, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.41(t; d, J = 8.0; 2.0 Hz, 2 H, OHC-CH<sub>2</sub>), 3.46(t, J = 6.7 Hz, 2 H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.50(s, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-O), 7.33 (br. s, 3 H, ArH), 7.34 (br.s, 2 H, ArH), 9.75 (t, J = 2.0 Hz, 1 H, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.1, 26.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.8$  (9 C, CH<sub>2</sub>), 43.9 (1 C, CH<sub>2</sub>CHO), 70.5 (1 C, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 72.8 (1 C, Ar-CH<sub>2</sub>-O), 127.4, 127.5, 128.3 138.7 (6 C, ArC), 203.0 (1 C, CHO).

### 1.5 Synthese 13-Benzylxyloxy-tridecan-1-al (4): Weg 2

[0145] 134 mg (622 µmol) Pyridiniumchlorochromat (Aldrich, 98%) werden unter Stickstoffatmosphäre in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Die orange Suspension wird unter Rühren mit 106 mg (346 µmol) 13-Benzylxyloxytridecan-1-ol (3), gelöst in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan, versetzt und anschließend 5 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz in 5 ml tert-Butylmethylether suspendiert und zur Entfernung der Chromsalze mit tert-Butylmethylether über Florisil (4 g (1 × 15 cm), Merck, 0.15–0.25 mm) filtriert. Der schwarze Rückstand im Reaktionsgefäß wird mehrmals mit je 5 ml tert-Butylmethylether und zuletzt einmal mit Chloroform gewaschen, bis die überstehende Lösung farblos ist. Die Waschlösungen werden ebenfalls über Florsil filtriert. Die Florisil-Säule wird mit ca. 100 ml tert-Butylmethylether gewaschen.

[0146] Anschließend wird das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgelchromatographie gereinigt (80 g Kieselgel (3 × 18 cm), Merck, 0.04–0.63 mm):

Fließmittel: Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (1:1)

Der Chromatographieverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt:

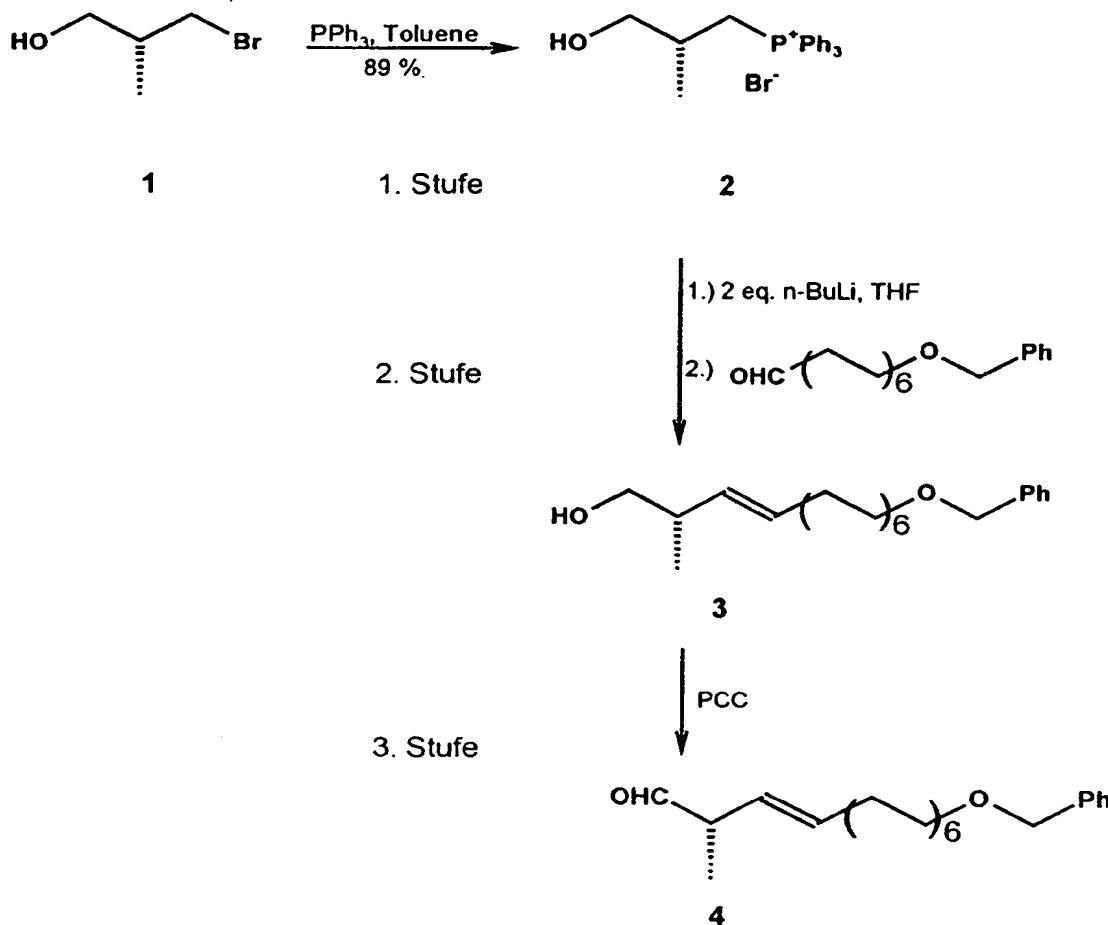
Fließmittel: Petrolether 60–95°C/tert-Butylmethylether (1:1)

Nebenprodukt:  $R_f = 0.67$

Produkt:  $R_f = 0.56$

Ausbeute: 73.0 mg (69%), farbloses Öl (Raumtemperatur).

## Synthesevorschrift für 16-Benzyloxy-2-methyl-3-hexadecen-1-ol:



## Synthese von (3-Hydroxy-2-methyl-1-propyl)triphenylphosphoniumbromid (2)

[0147] 7.81 g (29.8 mmol) Triphenylphosphin werden unter Stickstoffatmosphäre in 40 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Die Lösung wird mit 2.90 g (19.0 mmol) 3-Brom-2-methyl-1-propanol versetzt und anschließend 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der farblose Feststoff abfiltriert, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 3.80 g (60%), farbloser Feststoff.

Literatur: A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen, B. C. Wang, Z. B. Xu, Tetrahedron 1984, 40, 2345–2358.

## Synthese von 16-Benzyloxy-2-methyl-3-hexadecen-1-ol(3)

[0148] 1.17 g (2.82 mmol) (3-Hydroxy-2-methyl-1-propyl)triphenylphosphoniumbromid (2) werden unter Stickstoffatmosphäre mit 17 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Bei  $-78^\circ\text{C}$  werden zu der Suspension innerhalb 45 min 3.5 ml (5.63 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan getropft. Die orange Suspension wird innerhalb 40 min auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die rote Lösung wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und innerhalb 1 h tropfenweise bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 858 mg (2.82 mmol) 13-Benzyloxy-1-tridecanal, gelöst in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Die gelbe Lösung wird innerhalb 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 20 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch drei mal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Das gelbliche Öl wird über eine Kieselgelchromatographie gereinigt: 80 g Kieselgel (0.04–0.063, Merck), Säule: 3  $\times$  18 cm

Laufmittel: Petrolether ( $60$ – $80^\circ\text{C}$ )/Essigsäureethylester (4:1).

Ausbeute: 345 mg (34 %), farbloses Öl.

IR(KBr):  $\tilde{\nu} = 3381 \text{ cm}^{-1}$  (O-H), 3088, 3064, 3030, 3000 (C-H, aromat.), 2925, 2853 (C-H, aliphat.), 1496 (aro-

mat.), 1454, 1363(C-H), 1161, 1029 (C-O), 734, 697 (aromat.).

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.92, 0.95 (d,d, J = 6.4 Hz, J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.2(m<sub>c</sub>, 18 H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (br. s, 1 N, OH), 1.6 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.0 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH-CH<sub>2</sub>), 2.3, 2.7 (m<sub>c</sub>, m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH-CH-CH<sub>3</sub>), 3.3 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>-OH), 3.4 (m<sub>c</sub>, 2 H, BnO-CH<sub>2</sub>), 4.48 (s, 2 H, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 5.1, 5.2 (m<sub>c</sub>, m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH), 5.5 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH), 7.24 (s, 1 H, ArH), 7.32 (s, 2 H, ArH), 7.33 (s, 2 H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR(100 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.6, 17.0 (1 C, CH<sub>3</sub>), 26.2, 27.7, 29.2, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.8, 29.9, 32.6, 34.8, 39.7 (13 C, CH<sub>2</sub>, CH), 67.7 (1 C, CH<sub>2</sub>-OH), 70.5 (1 C, BnO-CH<sub>2</sub>), 72.8 (1 C, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 127.4, 127.6, 128.3 (5 C, ArC), 131.9, 132.1, 132.5 (2 C, CH=CH), 138.7 (1 C, ArC).

### Synthese von 16-Benzylxy-2-methyl-3-hexadecen-1-al(4)

[0149] 161 mg (747  $\mu$ mol) Pyridiniumchlorochromat, suspendiert in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan, werden unter Stickstoffatmosphäre mit 150 mg (416  $\mu$ mol) 16-Benzylxy-2-methyl-3-hexadecen-1-ol (3), gelöst in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan, versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarze Suspension wird mit 5 ml tert-Butylmethylether versetzt und anschließend mit ca. 150 ml tert-Butylmethylether über 5 g Florisil filtriert. Die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt und das gelbliche Öl wird über eine Kieselgelchromatographie gereinigt:

6 g Kieselgel (0.04–0.063, Merck)

Laufmittel: Petrolether (60–80°C)/tert-Butylmethylether (1:1).

Ausbeute: 30.8 mg (32%), farbloses Öl.

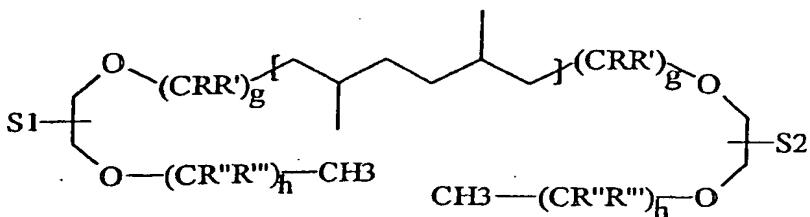
IR (KBr):  $\nu$  = 3088, 3064, 3030, 3000  $\text{cm}^{-1}$  (C-H, aromat.), 2925, 2853 (C-H, aliphat.), 1728 (C=O), 1496 (aromat.), 1454, 1362 (C-H), 1101, 1028 (C-O), 734, 697 (aromat.).

<sup>1</sup>H-NMR(270 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.15(d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.2(m<sub>c</sub>, 18 H, CH<sub>2</sub>), 1.6(m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.1(m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH-CH<sub>2</sub>), 3.3 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH-CH-CH<sub>3</sub>), 3.4 (m<sub>c</sub>, 2 H, BnO-CH<sub>2</sub>), 4.48(s, 2 H, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 5.2(m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH), 5.6 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=CH), 7.31(s, 3 H, ArH), 7.33(s, 2 H, ArH), 9.51(s, H, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR(68 MHZ, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.1 (1 C, CH<sub>3</sub>), 26.2, 27.9, 29.2, 29.2, 29.3, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.8, 45.7 (13 C, CH<sub>2</sub>, CH), 70.5 (1 C, BnO-CH<sub>2</sub>), 72.9 (1 C, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 127.5, 127.6, 128.3 (5 C, ArC), 134.9 (2 C, CH=CH), 138.7 (1 C, ArC), 201.5 (1 C, CHO).

### Patentansprüche

#### 1. Tetraether der allgemeinen Formel (1), oder Salze davon



wobei g eine ganze Zahl von 11 bis 15, bevorzugt 12 bis 14 ist, h eine ganze Zahl von 13 bis 17, bevorzugt 14 bis 16 ist, R und R' unabhängig voneinander N oder Methyl darstellen, R'' und R''' unabhängig voneinander N oder Methyl darstellen, die beiden Substituenten S' und S<sup>2</sup> unabhängig voneinander TBDMS (tert.-Butyldimethylsilyl-), TBDPS (tert.-Butyldiphenylsilyl-), Trityl (Triphenylmethyl-), -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OTHP (THP = Tetrahydropyran) oder -CH<sub>2</sub>OBenzyl darstellen oder ausgewählt werden unter Gruppen der Formel

-A-(X<sup>1</sup>)<sub>r</sub>-B-(X<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-Y

worin bedeuten:

A -CONR<sup>1</sup>-, -COO-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OOO-, -CH<sub>2</sub>OOO-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>CO-, -CH<sub>2</sub>OCONR<sup>1</sup>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>COO-, -CON[ $(\text{CH}_2)_m$ Y]-, -CH<sub>2</sub>OCO( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O-, -CONH( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHCO( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O-, -CH<sub>2</sub>COO-, -CH<sub>2</sub>O( $\text{PO}_2\text{R}^1$ )O- oder -CH<sub>2</sub>S-,

X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine verzweigte oder unverzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, -COCR<sup>1</sup>Y( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHCO-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHCOCHY-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHOOC-HY-, -[( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>-, -[( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>CO-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHCO( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>CO-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>CO-, -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NH- oder -( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>NHCO( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>-,

B -[( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>O]<sub>n</sub>-, -[O( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>]<sub>n</sub>-, -[NR<sup>1</sup>COCNN(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-, oder -(NR<sup>6</sup>)<sub>p</sub>-,

Y -H, -R<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -N<sup>+</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -N[( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>Y]<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>( $\text{CH}_2$ )<sub>m</sub>Y, -OR<sup>5</sup>, -COR<sup>7</sup>, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHCOY oder -SR<sup>8</sup>, wobei Y innerhalb einer Gruppe verschiedene Bedeutungen haben kann,

$R^1$  und  $R^6$  -H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkyl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei diese Gruppen mit mindestens einer Gruppe Y substituiert sein können, oder  $-(CH_2)_mNHR^2$ ,  $R^2$  bis  $R^5$

**R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup>,**

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander R<sup>1</sup> oder -(C=N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>,

m 1 bis 5, wobei m innerhalb einer Gruppe verschiedene Werte annehmen kann,

n 0 bis 150

o 0 bis 10.

p 0 oder 1

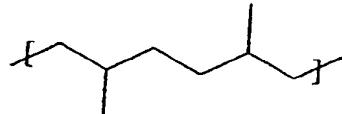
p 0 oder 1,  
q 0 bis 5 und

40 bis 50  
r 0 oder 1

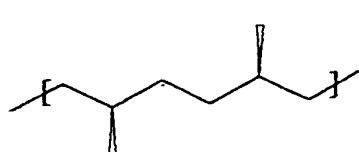
www.wohleben.com

wobei jeweils einer der Reste  $R^2$  bis  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  weiter einen Liganden umfassen kann, der über einen Spacer an das Lipid gebunden sein kann.

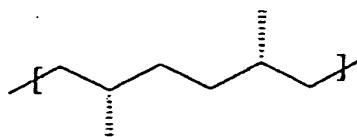
## 2. Tetraether nach Anspruch 1, wobei die Einheit



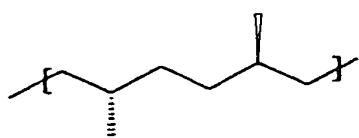
eine der folgenden Konfigurationen (a) bis (d) aufweist.



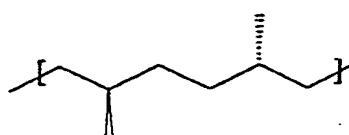
(a)



(b)



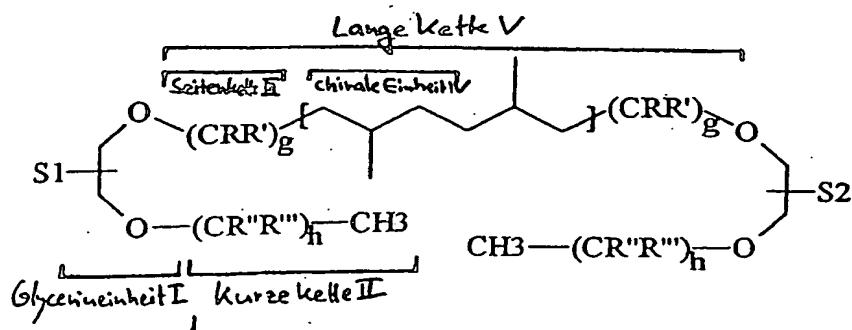
(c)



(d)

3. Tetraether nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei S<sup>1</sup> und S<sup>2</sup> beide -CH<sub>2</sub>-O-benzyl darstellen.

4. Verfahren zur Herstellung eines Tetraethers nach Anspruch 1 bis 3, umfassend die Synthese der langen Kette V und anschließende Kopplung der Glycerineinheiten I und der kurzen Ketten II.



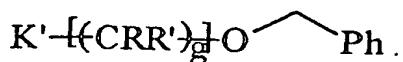
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die lange Kette V hergestellt wird durch Kopplung der chiralen Einheit IV mit der Seitenkette III und anschließende Dimerisierung des erhaltenen Produkts.

#### 6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, wobei die Kopplung der chiralen Einheit IV mit der Seitenkette III

erreicht wird durch Reaktion einer Verbindung



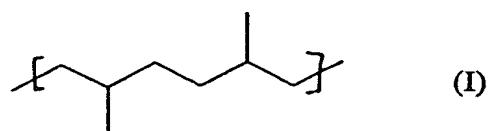
mit einer Verbindung



wobei K, K' und L geeignete reaktive Gruppierungen sind.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Kopplung durch eine Wittig- oder eine Grignard-Reaktion erfolgt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Tetraethers nach einem der vorstehenden Ansprüche 1, 2 oder 3, umfassend das Herstellen einer Kopplung einer Struktureinheit der Formel (1) mit zwei Struktureinheiten der Formel (II)



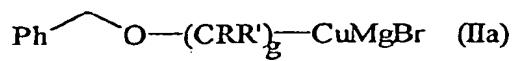
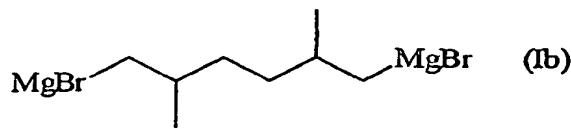
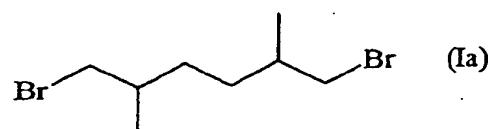
anschließende Kopplung der im vorstehenden Schritt erhaltenen gekoppelten Struktureinheit mit zwei Struktureinheiten der Formel (III)



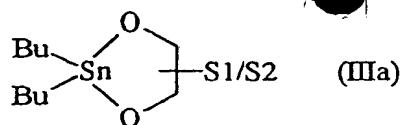
und anschließende Kopplung der erhaltenen Struktureinheit mit zwei Struktureinheiten der Formel (IV).



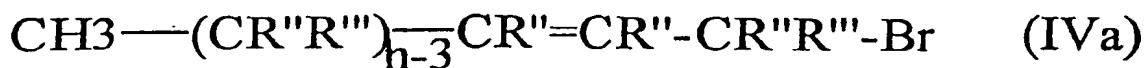
9. Verfahren nach Anspruch 8 wobei die Kopplung der Struktureinheiten (I) und (II) erfolgt durch Umsetzung von einer Einheit der Formel (Ia) bzw. (Ib) mit zwei Einheiten der Formel (IIa) bzw. (IIb).



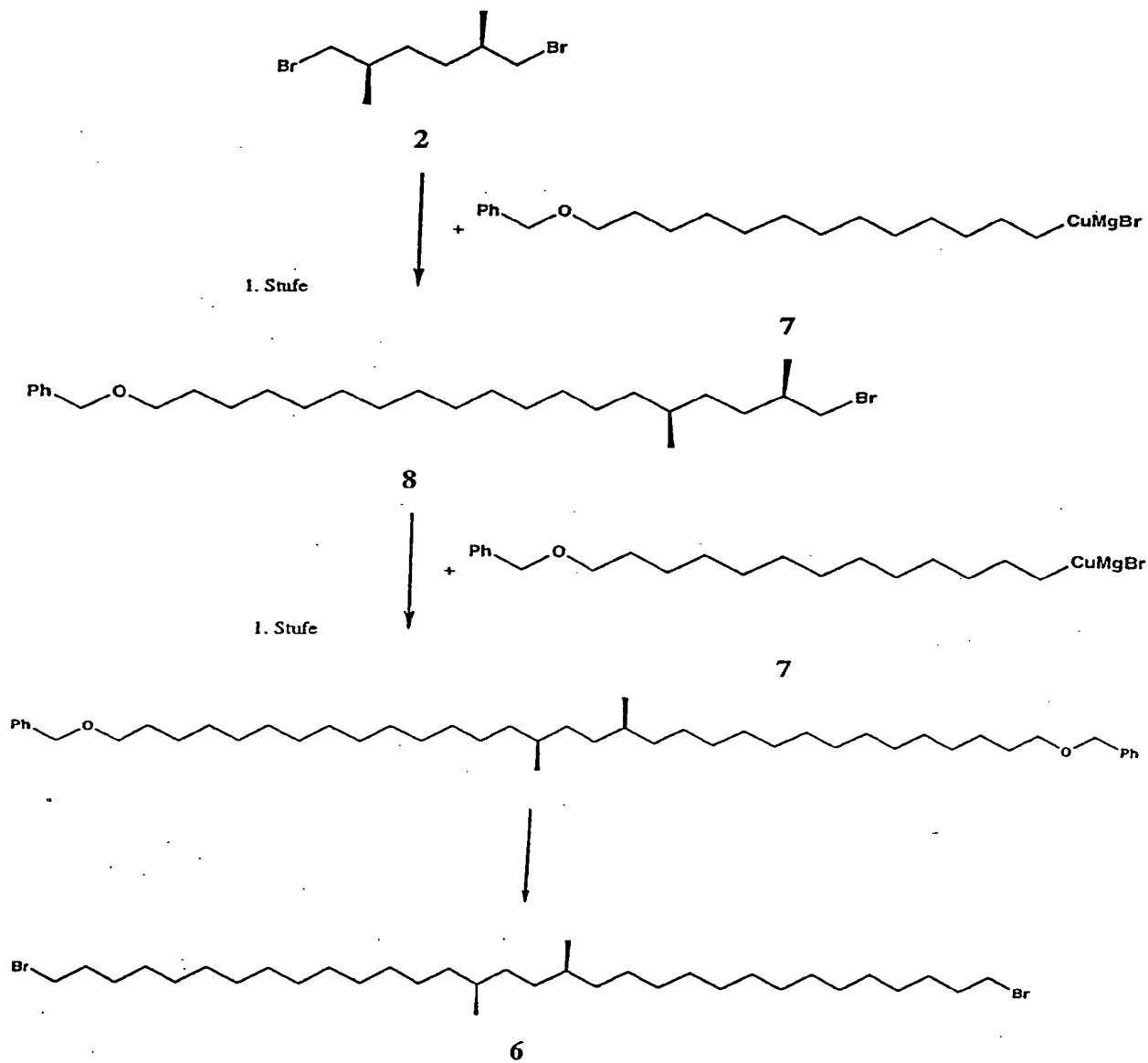
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Kopplung der Struktureinheiten der Formel (III) erfolgt durch Umsetzung des Reaktionsprodukts der Kopplung der Struktureinheiten (I) und (II) mit zwei Einheiten der Formel (IIa)

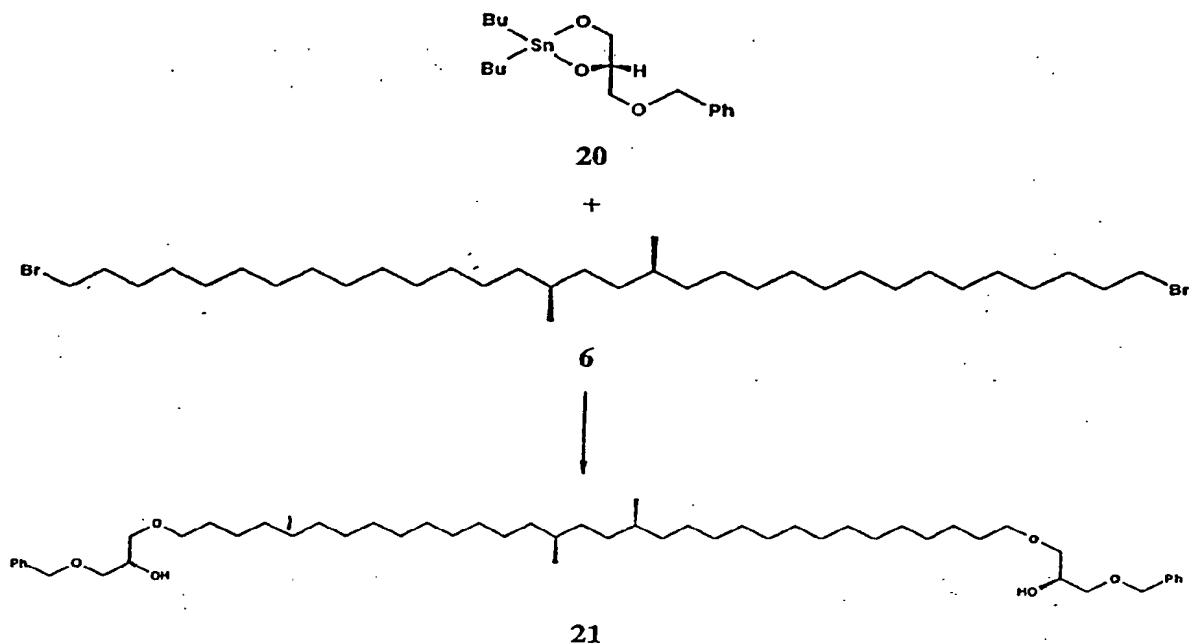


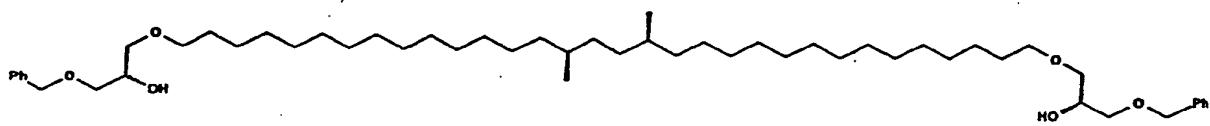
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei die Kopplung der Struktureinheiten (IV) erfolgt durch Umsetzung des Reaktionsprodukts der Kopplung der Struktureinheiten (I) bis (III) mit zwei Einheiten (IVa) und mit anschließender Hydrierung.



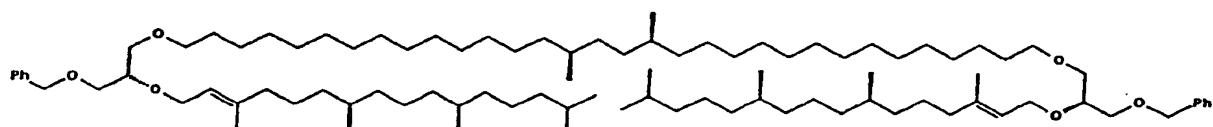
12. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche 8 bis 11, umfassend die folgenden Stufen:



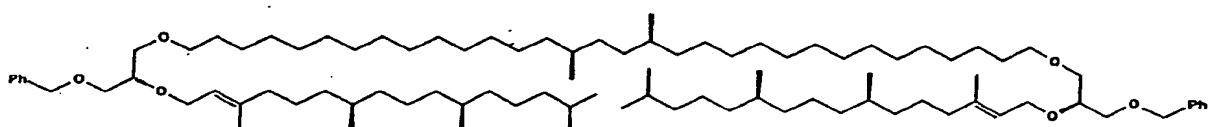




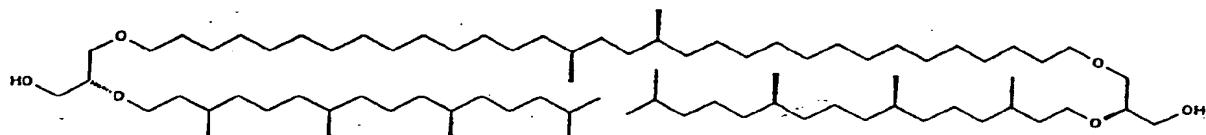
21



23

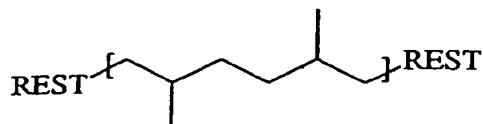


23



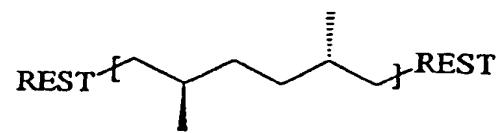
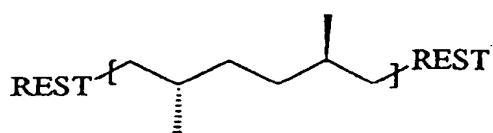
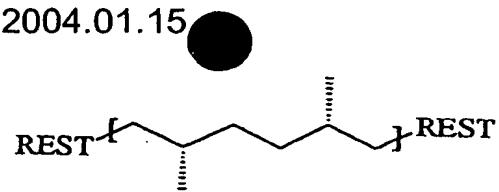
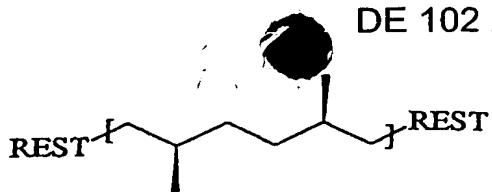
1

14. Zwischenprodukt der Formel



wobei REST ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -Tosylat, -Triflat, -OH, -OPhenyl, -OBenzyl, -MgBr, -I, -Br und -Cl.

15. Zwischenprodukt nach Anspruch 13, wobei das Zwischenprodukt die folgende Konfiguration aufweist.



16. Zwischenprodukt nach Anspruch 13 oder 14 wobei REST Br darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**